

UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 1954

824
N.4

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

CARTEAUD Alexandre Jean-Pierre

né le 28 Mai 1926 à Paris (16^e)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 8 JUILLET 1954

L'ACTIVITÉ DES ANTIBIOTIQUES AUTRES QUE
LA PÉNICILLINE DANS LA SYPHILIS RÉCENTE.

Président de Thèse : M. le Professeur R. DEGOS.

U N I V E R S I T E D E P A R I S

F A C U L T E D E M E D E C I N E

née 1954.

N°

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

CARTEAUD Alexandre Jean-Pierre

né le 28 Mai 1926 à Paris (16ème)

Présentée et soutenue publiquement le 8 Juillet 1954.

L'ACTIVITE DES ANTIBIOTIQUES AUTRES QUE
LA PENICILLINE DANS LA SYPHILIS RECENTE.

Président de Thèse : M. le Professeur R.DEGOS.

DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BRINDEAU, CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHEVASSU, CHIRAY, ERIC, DELBET, GOUGEROT (H), GUILLAIN, HARVIER, LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, HERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MULON, OLIVIER (E), BREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYENLéon BINET
Membre de l'Institut.
ASSESEUR Jean VERNE

I - PROFESSEURS

anatomie	MM.	CORDIER (G.)
anatomie pathologique		DELARUE (A.)
bactériologie		GASTINEL (P.)
biologie appliquée à l'Education physique & Sports		CHAILLEY-BERT (P.)
biologie Médicale		VERNE (J.)
biocérologie médicale et sociale		HUGUENIN (R.)
biocinologie		OBERLING (C.)
biomédecine médicale		POLONOVSKI (M.)
biophysiques chirurgicales(Hôtel-Dieu		BROCQ (P.)
		(Broussais
		(Salpêtrière
		(Cochin
biophysique chirurgicale réparatrice et orthopédique		DE GAUDART D'ALLAINES
biophysique de cardiologie		MONDOR (H.)
biophysique de chirurgie infantile et d'orthopédie		QUENU (J.)
biophysique de chirurgie pleuro-pulmonaire		MERLE D'AUBIGNE (R.)
biophysique de Tuberculose		DONZELOT (E.)
biophysique de neuro-chirurgie		FEVRE (M.)
biophysique de puériculture		MONOD (R.)
biophysique des maladies cutanées et syphilitiques		BERNARD (E.)
biophysique des maladies du sang		PETIT-DUTAILLIS (D.)
biophysique des maladies du système nerveux		LELONG (M.)
biophysique des maladies des enfants		DEGOS (R.)
biophysique des maladies infectieuses		CHEVALLIER (P.)
biophysique des maladies mentales et de l'encéphale		ALAJOUANINE (T.)
biophysique du diabète sucré et des maladies de la nutrition		DEBRE (R.)
biophysique gynécologique		MOLLARET (P.)
		DELAY (J.)
		BOULIN (R.)
		FUNCK-BRENTANO (P)
biophysiques médicales(Hôtel-Dieu		BENARD (H.)
		(Bichat
		(Cochin
		(Broussais
biophysique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique		LAROCHE (G.)
biophysique médicale propédeutique		MOREAU (R.)
		DE GENNES (L.)
biophysiques obstétricales(Tarnier		JUSTIN-BESANCON (L.)
		(Baudelocque
		(Port-Royal
		PASTEUR-VALLERY-RADOT(L)
		LANTUEJOUL (P.)
		LEVY-SOLAL (E.)
		LACOMME (M.)



MM.

Clinique ophtalmologique	VELTER (E.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN (A.)
Clinique physio-pathologique des problèmes ali- mentaires (chaire à titre personnel)	RICHET (C.)
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER (C.)
Clinique rhumatologique et sociale	COSTE (F.)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique médicale	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique	FEY (B.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Génétique	LAMY (M.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	MOUQUIN (M.)
Histologie	CHAMPY (C.)
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (C.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale ...	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	N.
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J.)
Pathologie médicale	BARIETY (M.)
Pathologie et thérapeutique générales	N.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD (R.)
Physico-chimie médicale (Chaire à titre personnel)	DOGNON (A.)
Physiologie	BINET (L.)
Physique médicale	STROHL (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	MOULONGUET (P.)
Thérapeutique	TURPIN (R.)

II - PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES et AGREGES.

MM.		MM.	
Anatomie	(DEBEYRE (J.)	!	(HUGUIER (J.)
	(DELMAS (A.)	!	(LAURENCE (G.)
	(N.	!	(LEGER (L.)
	(GAUTHIER-VILLARS	!	(LORTAT-JACOB
Anatomie pathologique.	(Mle P.) Pr.s.ch.	!	(OLIVIER (Cl.)
	(BUSSER (F.)	!	(PADOVANI (P.)
	(GOUYGOU (C.)	!	(POILLEUX (M.)
	(FASQUELLE (R.)	!	(ROUX (M.)
Bactériologie	(NEVOT (A.)	!	(RUDLER (J.C.)
Biologie médicale	(BOURLIERE (F.)	!	(VERNE (J.M.)
	(ETTORI (J.)	!	
	(Pr.s.ch.	!	Pathologie
Chimie Médicale	(JAYLE (M.F.)	!	chirurgicale.
	(Pr.s.ch.	!	(PADOVANI (P.)
	(SCHAPIRA (G.)	!	(POILLEUX (M.)
		!	(ROUX (M.)
		!	(RUDLER (J.C.)
		!	(VERNE (J.M.)
		!	
		!	Pathologie
		!	expérimentale.
		!	MERKLEN (P.)
		!	(BERNARD (J.)
		!	(BOUDIN (G.)
		!	Pathologie
		!	médicale
		!	(CASTAIGNE (P.)
		!	(CONTE (M.)

mato-syphiligraphie	MM. DUPERRAT (F.)	!		MM. (DECOURT (J.)
	(BULLIARD (H.)	!		(DOMART (A.)
tologie	{ Pr.s.ch.	!		(DREYFUS Gilbert
	(COUJARD (R.)	!		(FAUVERT (R.)
	(N.	!		(HAMBURGER (J.)
rologie	DEBRAY (C.)	!	Pathologie	(KOURILSKY (R.)
ienne	(BOYER (J.)	!	médicale ...	(LAMOTTE (M.)
	(DEPARIS (M.)	!		(LAROCHÉ (C.)
ecine légale et	(DEROBERT (L.)	!		(MILLIEZ (P.)
du Travail	(GAULTIER (M.)	!		(PEQUIGNOT (H.)
	(HADENGUE (A.)	!		(PERRAULT (M.)
rochirurgie	DAVID (M.)	!		(RAMBERT (P.)
rologie	SEZE (S. de)	!		(THIEFFRY (St)
	(GRASSET (J.)	!		(TURIAF (J.)
	(LEPAGE (F.)	!	Pédiatrie	(JOSEPH (R.)
	(MAYER (M.)	!		(LAPLANE (R.)
tétrique	(MERGER (R.)	!		(MARIE (J.)
	(MORIN (P.)	!		((Mle LEVY (J.)
	(RAVINA (J.)	!	Pharmacologie	{ Pr.s.ch.
	(VARANGOT (J.)	!		(CHEYMOL (J.H.)
		!		{ Pr.s.ch.
atalmologie	(OFFRET (G.)	!	Physiologie	(BARGETON (D.)
	(DESVIGNES (P.)	!		(PARROT (J.L.)
hopédie	JUDET (R.)	!	Physique	(DJOURNO (A.)
	(HALPHEN (E.)	!	médicale	(GOUGEROT (L.)
-rhino-laryngologie	{ Pr.s.ch.	!	Pneumo-Phtisiolog.	KREIS (B.)
	(AUBRY (M.)	!	Psychiatrie	BARUK (H.)
	(MADURO (R.)	!	Psychiatrie Inf...	MICHAUX (L.)
asitologie	(BRUMPT (L.)	!	Stomatologie	(CERNEA (P.
	(CHABAUD (A.)	!		(CHAPUT (Mme A.)
hologie	(ABOULKER (P.)	!	Thérapeutique	(PERRAULT (char-
chirurgicale ...	(BAUMANN (J.)	!		(gé enseignement
	(GOSSET (J.)	!	Urologie	KUSS (R.)

III - PROFESSEURS HONORAIRES ET AGREGES
RAPPELES A L'EXERCICE
pour le service des examens.

MM. BRINDEAU (A.) (Obstétrique), GATELLIER (J.) (Clinique Chirurg.)
LE LORIER (V.) (Obstétrique), VAUDESCAL (R.) (Obstétrique)

IV - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

	MM.	!		MM.
inique	(AMELINE (A.)	!		(HAGUENAU (M.)
chirurgicale .	(MENEGAUX (G.)	!	Clinique	{ Pr.s.ch.
	(PATEL (J.)	)	médicale..	(MARCHAL (G.)
	(SICARD (A.)	!		(SOULIE (E.)

MM.	!	MM.
	!	Clinique (DIGONNET (L.))
(BROUET (G.))	!	obstétricale ... (ECALLE (G.))
inique médicale... (CACHERA (R.))	!	Clinique ophtal. RENARD (G.)
(GARCIN (J.))	!	Clinique urologique COUVELAIRE (R.)

MM.
Préteur général de la Faculté
Préteur

MM.
Préteur général de la Faculté
Préteur

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que
 ses opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées,
 doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'en-
 tend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

A MA MERE

A MES GRANDS-PARENTS

A LA MEMOIRE DE MA GRAND'MERE MATERNELLE

En faible témoignage de mon affection.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DEGOS

Professeur de Clinique des Maladies
cutanées et syphilitiques.

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis.

Chevalier de la Légion d'Honneur.

Qui nous fait le grand honneur
d'accepter la Présidence de notre
Jury de Thèse.

Hommages respectueux de son ancien Extern

A. MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT

Membre de l'Académie de Médecine
Professeur Honoraire de la Chaire
de la Clinique des Maladies cutanées
et syphilitiques.
Commandeur de la Légion d'Honneur.

Qui a favorisé nos premiers pas
en Dermatologie et qui nous a témoigné
tant d'affectueuse bienveillance.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE PARIS :

Stage : MONDOR, FIESSINGER (in memoriam), FEVRE, DUVOIR (in memoriam)
POLLET, HUBERT.

Externat : Professeurs et Médecins des Hôpitaux :

AZERAD, RENARD, DEGOS, LIAN, COSTE, GARCIN, JUSTIN-BESANCON,
CATTAN, LELONG, COUVELAIRE, GOUGEROT, DE GRACIANSKY.

Autres Maîtres dans les Hôpitaux :

BARCAT, POUMEAU-DELILLE, GAULTIER, LELIEVRE, DELORT,
GARNIER, LORTAT-JACOB, SIGUIER, GALMICHE, BOYER, KLOTZ,
CARASSO, SATGE, LARDAT, J.J. MEYER, Mr et Mme BOULLE,
GRUPPER.

INTERNAT DE L'HOPITAL SAINT-LAZARE

AUX DOCTEURS : L. PERIN
P. DUREL
P. COLLART

Qui nous ont fait bénéficier de leur
enseignement en Vénérologie.

AUX MEDECINS DE L'HOPITAL SAINT-LAZARE.

A MES MAITRES DE L'INSTITUT PASTEUR

En reconnaissance de l'enseignement
qu'ils nous ont prodigué avec dévouement
et conscience.

A TOUS MES AMIS.

- INTRODUCTION -

Il est actuellement difficile de tracer un cadre rigide pour ce sujet, à la fois très vaste et très restreint.

- Très vaste, puisque le nombre des substances antibiotiques introduites en thérapeutique ne cesse de s'accroître. Aussi, nous nous limiterons à ceux, d'origine fongique ou bactérienne, pour lesquels nous avons pu trouver au moins une référence se rapportant à la syphilis. De plus, nous nous sommes limités aux cas de syphilis récente (early syphilis). Comme le rappelait récemment le Professeur GOUGEROT, les auteurs Nord-Américains désignent ainsi "les 6 premiers mois de l'infection "tréponémique, notion comparable mais quelque peu différente "de ce qu'on concevait en France, à la suite de QUEYRAT et de "PINARD, qui, tenant compte du virage des réactions sérologiques, divisaient la syphilis récente en syphilis pré- et post-"sérologique".

- Très restreint puisque le nombre de ces malades ne cesse de s'amenuiser et qu'il devient de plus en plus difficile

de constituer des séries statistiques. En 1951, WILE allait jusqu'à s'interroger sur la nécessité de continuer l'enseignement de cette maladie au cours des études médicales --- Et il pourrait apparaitre encore plus vain de s'attacher à préciser l'efficacité des antibiotiques qui ont succédé à la Pénicilline, médication anti-syphilitique actuellement inégalée.

Mais nous n'avons pas voulu envisager ici, la "thérapeutique" de la syphilis par ces médications nouvelles. Son utilité intrinsèque pourrait en effet paraître contestable.

- La Pénicilline ne semble pas connaître un nombre appréciable de cas de résistance, si même on en admet l'existence.

- Alors que la Pénicilline reste la moins toxique des antibiotiques, ceux qui lui ont succédé ne sont pas toujours sans danger. Les complications des antibiotiques ont fait l'objet d'une mise au point à la fois très récente et très complète à laquelle nous renvoyons (RENTCHNICK 1954).

- Par contre, il est utile de préciser leur rôle éventuel de remplacement en raison de l'augmentation de la fréquence des accidents de sensibilisation relevant du plus ancien de nos antibiotiques fungiques.

Les résultats thérapeutiques restent encore impossibles à établir avec certitude et ne pourront être assurés qu'après un recul valable qui, évidemment, est encore plus insuffisant que pour la Pénicilline.

Par contre, nous pouvons déjà apporter un certain nombre de critères d'activité, avec les conséquences individuelles et sociales que celle-ci comporte.

Nous avons surtout cherché à rassembler des travaux ou publications très disparates et dispersés.

Nous n'avons pu dresser un tableau synthétique et nous allons étudier successivement les travaux parus pour chaque antibiotique: dans le cadre de la syphilis expérimentale, des recherches de laboratoire, des tréponématoses tropicales éventuellement, et surtout des faits cliniques.

Pour ces derniers, nous nous attacherons à consigner :

- Le temps de disparition des tréponèmes, tout en soulignant qu'il n'est qu'un reflet très discutable de l'activité thérapeutique; d'autant que nous ignorons tout de la signification biologique du chancre.

- La vitesse de cicatrisation des lésions, qui offre surtout une valeur négative. Nous rappellerons la notion d'inertie lésionnelle qui en limite la maxima (DUREL)

- L'étude de la sérologie quantitative et, quand elle est signalée, de celle du Test de Nelson, avec les mêmes restrictions.

- Enfin, nous rapporterons, sans oser les interpréter, les cas de rechute ou de réinfection. Cette incidence est évidemment fondamentale pour l'établissement d'une statistique thérapeutique, quelle qu'elle soit.

Peut-on, auparavant, en donner quelques caractères cliniques ?

HALLEY et WASSERMANN s'en tenaient à la notion d'une syphilis antérieure prouvée biologiquement et, après thérapeutique, d'un chancre apparu en un siège distinct de celui de l'accident primitif initial.

STOKES en énumère I7, MOORE en détaille II.

En fait, il est souvent pratiquement impossible de conclure. Or la signification de ces notions apparaît capitale à la lumière des données de la syphilis expérimentale.

Syphilis expérimentale :

"On a proposé différents moyens pour se préserver de
"la syphilis. Il y a quelques années qu'un médecin de Paris
"annonça avoir découvert une poudre propre à prévenir la con-
"tagion et voici sur quelles expériences il s'appuyait pour
"prouver son efficacité.

"Ayant voulu montrer qu'il était apte à contracter la
"maladie vénérienne, il s'inocula du virus avec une lancette
"et un chancre se développa. Après s'être guéri, il se couvrit
"le gland d'une légère couche de sa poudre, puis ayant cher-
"ché à s'inoculer avec une lancette du pus virulent, il ne se
"développa aucun phénomène d'infection -----

"Vous concevez maintenant comment l'application sur
"une surface absorbante d'une poudre alcaline peut prévenir
"l'absorption et être ainsi avantageuse dans les cas de coït

"douteux"

M. MAGENDIE - Leçons sur les Phénomènes physiques
de la vie (7eme leçon) - Collège de
France - Paris 1836 - pp 76-77.

Pas plus qu'en 1836, on ne saurait, de nos jours, interpréter sans risque d'erreurs aussi graves, les effets d'une thérapeutique, curative ou abortive, sans avoir analysé les notions élémentaires et pourtant singulièrement complexes de la syphilis expérimentale.

Nous ferons allusion principalement aux travaux de GASTINEL et COLLART sur le lapin; la syphilis de la souris, toujours inapparente, est très particulière et ne peut prêter aux mêmes conclusions.

Considérons d'abord l'animal non traité (syphilis du lapin).

Il est prouvé depuis longtemps qu'une superinfection:

a)- constamment possible avant le 50eme jour,
b)- le devient de moins en moins facilement jusqu'au 100eme (avec des variations selon qu'il s'agit d'une souche homologue ou non).

c)- est impossible ultérieurement et l'on peut parler alors de non-réceptivité, d'état réfractaire.

Ces faits avaient incité KOLLE à rattacher cet état à la persistance du tréponème dans l'organisme: c'est la définition même de la prémunition (SERGENT).

Chez un animal soumis à un traitement stérilisant

(et nous reviendrons sur ce point essentiel):

a)- Traité avant le 50eme jour : la réinfection est possible, le tréponème n'ayant pas encore suscité les réaction de défense de l'organisme.

b)- Traité après le 100eme jour : l'animal répond à une réinfection de différentes manières selon la date où celle-ci est pratiquée.

I)- Si la réinoculation est pratiquée entre la fin du traitement et le 10eme mois, elle n'est pas suivie de réinfection :

- Pour les tenants de la théorie de Kolle, la thérapeutique a été trop tardive et, même si elle est très active, ne peut assurer la stérilisation.

- Pour d'autres, au contraire, on a laissé se développer une immunité, l'organisme ayant été néanmoins stérilisé comme le prouve la négativité des passages ganglionnaires.

2)- Tentée du 10eme au 18eme mois, la réinfection est possible alors que l'immunité, qui n'est pas définitive, commence à décroître. Mais on obtient alors une syphilis inapparente.

3)- Après 18 mois, une 2eme inoculation crée des syphilomes typiques, témoins de la réceptivité totalement retrouvée.

c)- Si on traite l'animal entre le 50eme et le 100eme jour (expériences d'ARNOLD, WRIGHT et MAC LEOD) :

- La réinfection est possible dans les 10 jours qui suivent

le traitement stérilisant.

- Elle devient de plus en plus difficile au delà, n'aboutissant après le 6eme mois, et une fois sur 3, qu'au développement d'une infection toujours inapparente.

La conclusion fondamentale est que l'animal peut développer son immunité sans héberger encore de tréponème vivant.

De l'ensemble de ces constatations, on voit que l'on assiste au cours de l'infection syphilitique non traitée, à l'enchaînement de faits suivants :

- Réceptivité totale avant le 50eme jour; immunité partielle; immunité totale (après le 100eme jour); retour progressif à la réceptivité.

- Le traitement stérilisant (et nous insistons sur ce point) arrête ce développement spontané au stade où il est institué, mais cependant avec un certain temps de latence, qu'on pourrait qualifier "d'inertie immunitaire" pour employer une image analogue à celles de l'inertie lésionnelle ou sérologique. Et l'on assiste ensuite au déroulement des phénomènes immunitaires dans l'ordre inverse de celui où ils sont apparus.

Nous insisterons maintenant sur la nature de ce traitement stérilisant :

- Avec les arsénicaux, il a fallu injecter jusqu'à 30 centigrammes (et même 70 centigrammes) par kilogramme

d'animal pour une seule cure.

- Avec la pénicilline, quelques milligrammes seulement et nous verrons que des doses de 100 à 1.000 mmg s'avèrent souvent suffisantes avec les autres antibiotiques.

Il s'ensuit que les doses employées chez l'homme ne sont comparables à celles utilisées chez le lapin que depuis l'ère des antibiotiques.

Avec les médications chimiques, qui ne sont d'ailleurs pas tréponémicides in vitro, il reste un doute sur l'intensité réelle du traitement. Si celui-ci reste substérilisant, on conçoit qu'il peut permettre à la fois l'obtention d'une stérilisation plus lente et l'installation d'un certain degré d'immunité empêchant les réinfections immédiates. Au contraire, avec les traitements antibiotiques actuels, s'ils sont stérilisants, on peut concevoir, aux doses utilisées, une stérilisation rapide de l'organisme et la possibilité, non de rechutes, mais de réinfections.

Nous avons rappelé ces quelques notions comme des schémas nous aidant à nous guider dans le grand nombre des travaux épars dans la littérature.

Nous allons étudier maintenant la monographie de chacun des antibiotiques dans l'ordre où ils ont été introduits en Vénérologie, pour revenir ensuite sur quelques points que cette énumération permet de mettre en évidence.

- LA STREPTOMYCINE -

La Streptomycine ne fut introduite en thérapeutique que plusieurs années après la Pénicilline et son emploi fut longtemps réservé au traitement de la tuberculose. Ses applications en Vénérologie, même pour la cure des affections blennoragiques, s'en trouvèrent retardées.

Dès 1945, HERREL et NICHOLS avaient rapporté les observations de 4 malades atteints de syphilis récente. Ceux-ci reçurent jusqu'à 10 grammes de Streptomycine. Les examens à l'ultramicroscope devinrent négatifs, mais chez tous les malades une rechute survint à brève échéance.

En 1946, des travaux expérimentaux allaient imposer pour plusieurs années la notion que la Streptomycine est pratiquement inactive sur le tréponème.

Les plus connus sont ceux de DUNHAM et RAKE. Et la fin de leur conclusion que l'on rapporte le plus souvent, était que la Streptomycine n'est curative qu'à des taux 3.000 fois supérieurs à ceux de la Pénicilline; dont on pourrait déduire

qu'ils sont inapplicables chez l'homme.

Mais nous tenons à rapporter leurs travaux dans leur ensemble :

Ces auteurs inoculèrent par voie cutanée des lapins, avec la souche Nichols entretenue par passages testiculaires.

Ils commencèrent le traitement 3 jours après avec des injections intra-musculaires de Streptomycine d'une part, de Pénicilline G d'autre part, à raison d'une injection toutes les 4 heures pendant 4 jours.

- Quand des lésions cliniques apparaissaient, ils pratiquaient des examens ultra-microscopiques en série.

- Les autres lapins étaient gardés en observation pendant 4 mois, afin de procéder à des passages ganglionnaires.

- Les préparations de Streptomycine utilisées titraient 158 à 229 unités par milligramme.

- Nous insistons sur ce point, car on sait que les impuretés de la Pénicilline avaient joué un très grand rôle au début de l'étude de son activité expérimentale sur la syphilis.

Résultats de ces travaux :

- Un des lapins fut indemne de syphilis après une dose totale de 79.000 unités par kilog.
- 3 autres lapins ont également été guéris après 650.000 unités par kilog.

Dans un second groupe d'expériences pratiquées sans passage ganglionnaire, 4 lapins reçurent 748.000 unités par kilog au total, 4 autres 374.000. Aucun ne présenta de lésion.

- 4 lapins furent traités par une dose totale de 187.000 unités par kilog : 3 développèrent des chancres.

- Enfin, aucun des 4 qui furent soumis à une cure de 93.000 unités par kilog ne fut protégé et tous présentèrent des lésions typiques.

La plus petite dose de Streptomycine ayant guéri un de ces animaux était de 73.000 unités par kilog (en 4 jours) et la deuxième était de 187.000 (soit 375 mmg et 817 mmg par kilog).

Un effet semblable était obtenu d'autre part, avec 147 unités (soit 0,088 mmg) par kilog de Pénicilline G.

La conclusion finale des auteurs était :

Les préparations de Streptomycine utilisées ont une action antisyphilitique, mais la Pénicilline G est au moins 3.000 fois plus efficace.

La même année, 3 autres séries de travaux étaient publiées :

- Ceux de KOLMER, RULE et PAUL :

8 lapins étaient inoculés avec la souche Nichols.

6 semaines après, alors que les lésions étaient encore apparentes, ceux-ci reçurent :

- Les uns, 1.000 unités par kilog pendant 8 jours,
 - 2 autres, 5.000 unités dans les mêmes conditions,
 - Les 2 derniers, 10.000 unités dans les mêmes conditions,
- soit respectivement des doses totales de 24.000, 120.000 et 240.000 unités par kilog.

Les résultats furent inconstants; le nombre des tréponèmes diminua ou devint nul au niveau des lésions, mais des rechutes furent observées.

Les auteurs concluaient que la Streptomycine est moins active que la Pénicilline sur la syphilis expérimentale du lapin.

FISKEN et GRUHZIT opérèrent également avec la souche Nichols, sur des groupes de 4 à 6 lapins soumis ensuite, pendant 20 jours, à des doses journalières de 1.000 à 4.000 unités par kilog.

Il ne s'en suivit aucune diminution du nombre des tréponèmes au niveau des lésions qui continuèrent à progresser.

Ils soumirent alors ces mêmes animaux, répartis en lots de 5 à 8, à 6.000, 8.000 et 10.000 unités par kilog et par jour pendant 13 jours supplémentaires. Il n'y eut encore aucune amélioration des lésions et pas de stérilisation. Les passages ganglionnaires furent tous positifs. De plus, la virulence de la souche ne s'en trouva pas affectée.

Ainsi, 210.000 unités par kilog de Streptomycine (réparties en 33 jours) s'étaient révélées inopérantes, à l'inverse de 6.000 unités Oxford de Pénicilline par kilog, ré-

parties en 3 jours.

JOHNSON et ADCOCK, cette même année, concluaient au contraire, que 42,5 et 45,5 milligrammes de Streptomycine par jour pendant 3 et 4 jours avaient une action curative incontestable sur la syphilis du lapin. La réaction de Kahn se négativait et les passages ganglionnaires au 14Ieme jour étaient négatifs.

En France, en 1947, nous relèverons les travaux de DROUHET :

Celui-ci opéra sur 24 souris de 20 grammes, dont 3 témoins.

La Streptomycine fut injectée par voie sous-cutanée.

Les preuves de stérilisation étaient apportées par la recherche des tréponèmes aux zones électives et par des passages sur lapin.

Il concluait :

- Des doses de 10.000 unités s'avèrent insuffisantes.
- Celles de 25 à 35.000 assurent une stérilisation profonde et complète;

et il rappelait que la pénicilline est stérilisante à 15.000 unités.

Du fait que la syphilis de la souris est très particulière, il est difficile de conclure. La Streptomycine reste inférieure à la Pénicilline, mais l'écart entre les doses actives diminue.

Ces expériences furent reprises par LEVADITI et VAISMAN.

Ils procédèrent sur 2 lapins porteurs de chancres volumineux, qu'ils traitèrent avec 200.000 unités par kilog (25.000 unités 2 fois par jour pendant 4 jours).

Les tréponèmes s'immobilisèrent en 3 jours chez l'un, le lendemain chez l'autre. Ils avaient disparu en 6 jours chez le premier et 13 chez l'autre.

Les syphilomes cicatrisèrent vers le 24eme jour.

L'action immédiate était donc plus lente que celle de la Pénicilline. Elle n'était pas stérilisante : les passages ganglionnaires restèrent positifs.

Sur la souris, ils effectuèrent aussi quelques essais et notèrent la disparition totale des tréponèmes après une cure de 50.000 unités en 10 fractions quotidiennes.

L'apport des observations ultérieures et des faits cliniques d'intérêt expérimental s'avère ainsi très précieux.

Depuis 1946, les publications affirmant que la Streptomycine est inopérante en syphilis humaine se sont multipliées. Parmi les seules publications françaises et sans être complet nous citerons celles de R.DEGOS, THIERS, VAISMAN, FLANDIN, NAHON, PALLAZOLI, GATE, ZORN et à l'étranger, celles de MOORE de PULASKI et de ROBINSON H.M.

Dans une thèse sur le traitement des gonococcies par la Streptomycine, VEDRINE conclut en 1952

"Cliniquement, nous n'avons pas trouvé d'auteur signalant l'apparition tardive de syphilis chez un malade soigné pour une blennorragie par la Streptomycine."

CHINN, PUTNAM, ROSS et TAGGART avaient noté en 1947, le cas de 2 blennorragiques traités par la Streptomycine. Ils avaient observé une réaction d'Herxheimer typique et les réactions sérologiques devinrent positives.

C'est WILLCOX, semble-t-il, qui eut le mérite d'inaugurer une série d'expériences intéressantes, ne nuisant pas au malade, quand on les fait suivre immédiatement d'une cure classique, et qui mériteraient d'être répétées.

Il administra 0 Gr 60, dose curative pour la blennorragie, chez un malade porteur d'un chancre syphilitique et, 24 heures après, il retrouvait des tréponèmes pâles sans difficulté.

Mais ultérieurement, augmentant la posologie, il concluait que de plus fortes doses pouvaient chasser temporairement le tréponème des lésions et aboutir à la cicatrisation. Celle-ci restait cependant beaucoup plus lente qu'après une cure de Pénicilline, d'Auréomycine, ou de Chloromycétine de durée équivalente. En cela, ses observations se rapprochaient de celles de HERREL et NICHOLS :

Il procéda sur 3 indigènes d'Afrique du Sud, l'un porteur de chancres multiples, et les deux autres d'un chancre simple. L'un était sérologiquement négatif, les deux autres

positifs. Chez tous, le tréponème pâle était retrouvé facilement.

- Un malade reçut un gramme de Streptomycine 3 fois par jour pendant 2 jours, puis un gramme le 3eme jour, soit au total 7 grammes. Les ultras furent négatifs à la 24eme heure. Le chancre guérit lentement et fut complètement cicatrisé vers le 11eme jour.

- Le 2eme malade reçut un gramme de Streptomycine deux fois par jour le 1er jour et un gramme le 2eme jour, soit au total 3 grammes. Les examens à l'ultramicroscope furent encore positifs à la 24eme heure, puis encore au bout de 2 jours, mais avec beaucoup de difficulté. Au 5eme jour, ils étaient négatifs et le chancre guérit lentement vers le 10eme jour.

- Le 3eme malade reçut 1 gramme de Streptomycine 2 fois par jour le 1er jour, et un gramme le 2eme et le 3eme jour, soit au total 4 grammes. L'ultra resta positif à la 24eme heure et encore à la 48eme heure. Mais il fut ensuite négatif en 4 jours, les chancres ont guéri sans autre traitement vers le 10eme jour.

TAGGART et ses collaborateurs en 1949, signalent que parmi leurs malades traités pour blennorragie par la Streptomycine, il y eut 2 cas de réaction fébrile, pour lesquels les tests sérologiques se sont avérés ensuite être positifs.

Ils recherchèrent alors l'action spirochéticide de la Streptomycine sur 4 malades qui reçurent 0 Gr 50 en intra-musculaire. Les examens ultramicroscopiques furent répétés, 6,

12 et 24 heures après. Aucune diminution dans le nombre ou la mobilité des tréponèmes ne fut notée à aucun moment des examens.

Ils en concluaient qu'à ce taux, cet antibiotique ne pouvait masquer une syphilis. Mais cependant, par prudence, il faudrait effectuer un minimum de surveillance sérologique de 3 mois chez de tels malades.

La même année, l'école italienne procédait à une mise au point (MEZZACHA et CALETTI) et NAZZARO et TOSTI effectuaient des expériences similaires.

Ils administraient 0 Gr 50 à 1 Gr de Streptomycine à des syphilitiques. Ils en concluaient qu'une telle dose capable de guérir une blennorragie, est sans action appréciable sur l'évolution de la syphilis.

En Finlande, PUTKONEN relate le cas de deux de ses malades porteurs de condylomes sur lesquels l'ultra était positif; il leur administra 0 Gr 40 de Dihydrostreptomycine. Les tréponèmes ne disparurent pas et il n'y eut aucune fièvre comme réaction de cette médication.

De plus, il mentionne séparément l'observation d'une malade à sérologie partiellement positive. Celle-ci reçut 0 Gr 40 de Dihydrostreptomycine. Le lendemain apparaissait une petite lésion où l'ultra s'avéra positif. Le traitement pénicillinique alors entrepris provoqua une réaction d'Herxheimer.

GERSTENBERG, d'autre part, s'il note la possibilité de réaction d'Herxheimer, constate la persistance de tréponèmes au niveau des lésions.

En 1950, 3 publications d'ordre très différent, apportent des conclusions quelque peu contradictoires :

STERZI reprend l'étude de l'action sur la syphilis de la souris. Il utilise la souche Gand qu'il inocule à 16 souris blanches de 25 grammes. 100 jours après, il les traite par injections journalières de 1,25 mmg pendant 20 jours.

Les animaux sont sacrifiés au 150ème jour de la maladie et les tréponèmes recherchés au niveau du névraxe par passages sur lapins.

Il conclut à une activité moins rapide, un peu plus faible que celle de la Pénicilline.

Ce qui lui laisse supposer que la Streptomycine agit surtout quand les tréponèmes sont à l'état de repos, alors que la Pénicilline agirait surtout quand ils sont en activité reproductrice. Cette notion justifierait pour lui, la reprise d'essais thérapeutiques sur l'homme.

GOKHALE et RANADE traitent 12 malades atteints de syphilis secondaire dont les réactions sérologiques sont positives, par 9 Gr 50 en 7 jours 1/2.

"Les éruptions mirent environ 2 semaines à disparaître après la cessation du traitement; quelques douleurs articulaires subsistaient 5 à 6 semaines après. Le B.W. était né-

"gatif au bout de 4 semaines, le Kahn douteux ou négatif à la "8eme semaine".

Ils en concluait assez paradoxalement, que la Streptomycine ne devait pas être le traitement de choix d'une gonococcie aiguë mais que par contre, elle serait le meilleur agent prophylactique, puisqu'elle a un champ d'action antivénérien beaucoup plus large que la Pénicilline.

Nous ne saurions partager ce point de vue qui reste isolé.

Enfin, en France, TAPIE, GADRAT et MONIER publient un cas "d'action spectaculaire de la Streptomycine, administrée "par voie intra-rachidienne et intra-musculaire dans une méningite syphilitique comateuse prise pour une méningite tuberculeuse".

En fait, la participation de la syphilis ne fait pas sa preuve au cours de cette manifestation fébrile (39°8), à forte réaction lymphocytaire, et où il semble qu'on ne fit d'autre ensemencement que sur milieu de Lowenstein.

Les observations de malades où des doses beaucoup plus fortes n'ont eu aucune action sur l'évolution de la syphilis paraissent très rares dans la littérature.

Nous placerons à part celles de LAPLACE, portant sur des tuberculeux traités en sanatorium et dont les 4 cas sont des syphilis sérologiques.

C'est en raison de la rareté de ces constatations dont la valeur négative est très grande qu'avec L.PERIN, nous avons rapporté l'observation suivante, qui est un exemple typique d'inefficacité de la Streptomycine dans la prévention et le traitement de la syphilis primo-secondaire :

"Il s'agit d'un malade âgé de 42 ans; le 2 Juillet 1948 on diagnostique chez lui, une syphilis secondaire évoluant déjà depuis 3 semaines : il est porteur d'une roséole généralisée avec syphilides papuleuses et papulo-érosives de la verge, du scrotum, syphilides kératosiques palmaires et plantaires, syphilides péri-buccales, adénopathies inguinales et cervicales.

"Sa sérologie est la suivante : BW : HO - Hecht: HO - Kahn : ++ - Meinicke : ++.

"L'anamnèse précise que ce malade a eu en Février 1948, un chancre du sillon balano-préputial qui s'est cicatrisé en 3 semaines. Aucune manifestation clinique n'est survenue pendant les 3 mois qui se sont écoulés entre la cicatrisation du chancre et l'apparition des accidents actuels : la sérologie, négative en Février, a accusé successivement : BW : H8, Hecht: H8, Kahn: ++ le 12 Mai - BW: H8, Hecht: H8, Kahn: ++ le 21 Juin.

"La contamination est déterminée avec une précision relativement certaine du fait de l'hospitalisation en sanatorium de ce malade depuis un an déjà. Il n'avait eu de rapports conjugaux qu'en Janvier 1948. Sa femme a été reconnue atteinte de syphilis secondaire en Mars 1948.

"Or ce malade, atteint de tuberculose évolutive depuis 1947, était en traitement dans un sanatorium où il a reçu du début de Janvier au milieu d'Avril 1948, une cure ininterrompue de Streptomycine par voie intra-musculaire :

"Les doses ont été de 1 Gr 50 en moyenne par jour d'abord tous les jours, puis tous les 2 jours, et au total, ce malade a reçu 95 grammes en 3 mois 1/2.

"Il semble qu'aucune autre médication n'ait été associée à la Streptomycine sur la notion des observations relatives précédemment".

"Le 15 et 16 Avril cependant, 2 injections de
"200.000 unités de Pénicilline (soit 400.000 au total)
"ont été pratiquées mais sont restées isolées en rai-
"son d'un mouvement fébrile consécutif.

"Les lésions cutanées secondaires sont apparues
"vers le milieu de Juin alors que la Streptomycine
"était continuée depuis le 30 Avril par des injections
"par voie para-pleurale (0 Gr 20 par injection dans
"de l'huile cholestérolée) renouvelées tous les deux
"jours jusqu'à un total de 7 grammes."

Ainsi donc, un traitement par la Streptomycine
a raison de 1 Gr 50 par jour chez un sujet tubercu-
leux soumis à un contagé syphilitique n'a pas empêché
le chancre d'apparaître dans les délais habituels.
Son action préventive à l'égard de la syphilis a donc
été pratiquement nulle. Son action curative à la dose
de 1 Gr 50 renouvelée tous les jours, puis tous les
deux jours, s'est montrée de même négligeable.

La continuation de la Streptomycine a peut-être
eu pour effet de retarder l'apparition de la séro-po-
sitivité et des accidents secondaires. Elle n'en a
pas, à coup sûr, empêché l'évolution. De plus, il
faut encore tenir compte des 400.000 unités de Pén-
icilline, injectées les 15 et 16 Avril, qui peuvent
avoir agi dans ce sens.

Insistons enfin sur le point particulier qu'elles
ont été suivies d'une réaction fébrile importante,
qui semble bien avoir été la manifestation d'une ré-
action d'Herxheimer. Ainsi, les fortes doses de Strep-
tomycine déjà administrées à cette date n'en auraient
même pas prévenu ou atténué l'intensité.

A partir du 6 Juillet, le malade a reçu un trai-
tement pénicilliné classique et un an plus tard, com-
plètement négatif, a été mis en surveillance sérolo-
gique.

Nous terminerons cet exposé de faits par une notion
de résistance in vitro du tréponème vis-à-vis de la Strepto-
mycine, que nous ont communiqué oralement BOREL et DAGUET
(travaillant au Laboratoire du Test de Nelson à l'Hôpital
Saint-Lazare) :

Pour prévenir les contaminations, il a été ajouté au

milieu de routine, 1 milligramme par cm^3 (soit 1.000 unités par cm^3) de Streptomycine sans qu'il en résulte aucune altération de la mobilité des tréponèmes, même à la 72ème heure.

Enfin, TURNER, tout récemment, apporte une nouvelle contribution en matière de syphilis expérimentale: 2 groupes de 2 lapins reçoivent, en injections intra-musculaires, 25 et 100 milligrammes par kilog. Il s'en suit une diminution du nombre des tréponèmes au niveau des lésions, mais moindre que celles obtenues avec la même quantité d'Auréomycine ou de Terramycine. La Streptomycine s'avère ainsi le moins actif de tous les antibiotiques qu'il a étudiés.

De cet ensemble de travaux intéressant la syphilis expérimentale, la clinique humaine, les tests in vitro, on peut conclure :

- La Streptomycine n'est peut-être pas sans action aucune sur le tréponème comme il est affirmé souvent schématiquement.

- Mais cette action reste en règle très faible, pratiquement nulle aux doses habituelles, parfois même encore pour des doses fortes (cas de notre malade).

- C'est en tout cas, celui qui a le moins d'action parmi toute la gamme des antibiotiques que nous allons parcourir.

- L'AUREOMYCINE -

Cet antibiotique s'est très vite imposé en thérapeutique générale par son champ d'action plus étendu encore que celui de la Pénicilline. Il devait tout naturellement faire entreprendre de nombreux essais en Vénérologie.

Mais avec l'Auréomycine apparaît un fait nouveau, le plus important peut-être après la révolution apportée par la Pénicilline : la réintroduction en Syphiligraphie des traitements par voie buccale, dont les conséquences ne sont plus limitées aux seules données pharmacodynamiques.

Tous ces facteurs ont sans doute contribué à la multiplication des travaux cliniques depuis 1948. Aussi ne pourrions-nous étudier, dans tous leurs détails, les rapports concernant plusieurs centaines de malades et qui constituent la plus grande série thérapeutique entreprise depuis la Pénicilline.

Malgré ce grand nombre d'observations, il est diffi-

cile de faire une revue synthétique: les détails manquent souvent, les critères d'appréciation diffèrent d'un auteur à l'autre. De plus, le recul du temps n'apporte pas beaucoup de renseignements sur les résultats lointains des premières cures, pour lesquelles la thèse de J. BELLANGER reste toujours valable.

Aussi envisagerons-nous successivement les recherches de laboratoire, in vitro et sur l'animal, l'action sur les tréponématoses humaines voisines, avant de résumer les principaux travaux cliniques en syphiligraphie.

TRAVAUX DE LABORATOIRE :

In vitro : NELSON, au cours d'expériences inédites, a étudié l'effet immobilisant de l'Auréomycine. Celui-ci n'est que le 1/1000 environ de celui de la Pénicilline (100 gammas par cm³ au lieu de 1/10).

Sur l'animal : WIGGALL et ses collaborateurs reprennent pour l'Auréomycine la méthode exposée par TURNER pour la Pénicilline.

Des lots de 5 lapins reçoivent 50, 100, 200 mmg d'Auréomycine par kilog en une fois. Un lot sert de témoin aux mesures d'activité basées sur la numération des tréponèmes.

Ce nombre commence à diminuer au bout de 24 heures et à la 48ème heure n'est plus que de 50 à 10% du chiffre initial après une dose unique de 50 mmg. Le 4ème jour, toutes les lésions sont négatives sauf une. Avec les doses supérieures, il obtient des courbes similaires.

L'auteur note qu'il n'y a pas de variation dans la proportion entre formes spirochéliennes mobiles et immobiles.

Parallèlement, les lésions se cicatrisent, la majorité en moins de 10 jours.

Malheureusement, il ne put être procédé à aucun passage ganglionnaire et il manque ainsi la donnée de syphilis expérimentale considérée comme la plus importante par les auteurs français, puis par les auteurs américains eux-mêmes.

Dans une 2ème série d'expériences, WIGGALL recherche l'action prophylactique de l'Auréomycine qu'il administre à 15 lapins (3 lots de 5) à raison de 12,5 25 et 50 mmg par kilog 5 minutes après l'inoculation et ensuite 2 fois par jour pendant 8 à 10 jours.

Il ne se développe aucune infection syphilitique, comme le confirmèrent les passages ganglionnaires.

En 1954, TURNER lui-même publie ses travaux :

Sur 8 lapins traités par voie intra-veineuse (10, 25 et 50 mmg par kilog) il observe un effet thérapeutique, mais inférieur à celui obtenu avec 0,25 mmg de Pénicilline (numération des tréponèmes).

En France, LEVADITI et VAISMAN étudient l'action curative de l'Auréomycine (1950).

1°- Sur le lapin : 2 animaux sont traités par voie buccale à raison de 640 mmg par kilog en 5 jours. Les tréponèmes

disparaissent en 4 et 13 jours. Il s'ensuit une guérison clinique "mais semblant moins assurée" qu'avec la pénicilline. Les auteurs ne mentionnent pas de passages ganglionnaires.

- 2 autres lapins reçoivent 400 milligrammes en 2 jours par voie intramusculaire, et 2 autres 1.500 en 3 jours par la même voie. Les tréponèmes disparaissent des lésions en 1 à 7 jours. La stérilisation est vérifiée dans les 4 cas par passages ganglionnaires.

2°- Sur la souris : Les expériences montrent l'absence totale de tréponèmes aux zones électives, que ce soit après 100 mmg en 5 jours par voie orale, ou après 80 mmg en 2 jours en sous-cutanées huileuses.

Ces auteurs concluent à des propriétés tréponémicides incontestables, paraissant cependant moins accusées que celles du bismuth, de l'arsenic ou de la Pénicilline. Il s'y ajoute une certaine intolérance: soit nécrose locale, soit troubles gastro-intestinaux.

TREPONEMATOSES TROPICALES :

L'auroéomycine est active sur les tréponèmes des Caratés et du Pian, mais pour AMPOFO et FINDLAY, a une action plus lente que celle de la Pénicilline.

AUREOMYCINE ET SYPHILIS RECENTE : TRAVAUX CLINIQUES :

Les investigations cliniques dépassent de beaucoup

par leur ampleur les recherches de laboratoire qu'elles ont précédées.

- Le nombre de cas traités apparaît très supérieur au chiffre de 68 recensé récemment par ROMANSKY, qui ne cite qu'un petit nombre d'auteurs et omet notamment des séries de 68 et 108 malades, pour ne citer que les auteurs Nord-Américains.

Nous avons relevé pour les publications que nous avons analysées : O'LEARY : 2 - IRGANG : 68 - WILLCOX : 9 - MOORE : chiffre non précisé - CHEN : 2 - RODRIGUEZ : 101 - OLANSKY : 108 - ROBINSON : 20 - ROMANSKY : 46 - CHARPY : 1 - SOUVESTRE : 9 - PERIN : 3 - soit un total de 369 malades au moins, au lieu des 68 cités par ROMANSKY.

Un tel écart souligne, une fois de plus, les réserves qu'il convient de formuler dans l'interprétation des statistiques thérapeutiques en Vénérologie.

Nous passerons rapidement en revue ces publications, ne pouvant nous attacher à un trop grand nombre de détails, mais en précisant, autant que possible, les résultats immédiats et lointains pour chaque groupe de malades envisagé.

- Dès 1948, O'LEARY, KIERLAND et HERRELL, après les travaux de l'un d'entre eux sur *Borrelia Novyi*, traitent deux syphilis récentes avec une posologie assez complexe, à doses quotidiennes croissantes puis décroissantes (2 Gr 40 à 4 Gr 50) totalisant 44 Gr 2 et 67 Gr 5 en 16 et 15 jours.

Les auteurs ont procédé aux dosages des taux d'Auréomycine dans le sang : 2 à 8 gammas par cm³ selon la posologie

Les ultras se négativent en 16 et 60 heures et l'évolution des signes cliniques et de la sérologie s'avère favorable.

En 1950, les auteurs confirment l'excellence de leurs résultats.

- A la même époque, IRGANG et ALEXANDER mettent 9 malades au traitement par l'Auréomycine buccale. Ils précisent que chez 8 d'entre eux les examens ultra-microscopiques se sont négativés en 2 à 5 jours.

En 1951, ils portent le nombre de leurs observations à 68 :

- 18 par voies buccale et intra-musculaire associées.
- 24 par voie intra-musculaire seule.
- 26 par voie intra-veineuse seule.

Ils observent un certain nombre de réactions d'Herxheimer et des complications locales ou générales de peu d'importance. Malgré le recul du temps, l'évolution de ces malades reste à préciser.

- Nous citerons rapidement les observations de WILLCOX sur 9 Noirs de Rhodésie; dans l'impossibilité de suivre ces malades, il pratique sur eux des examens analogues à ceux qu'il a exposé pour la Streptomycine : une cure unique de 750 à 1500 mmg en 24 ou 48 heures. Chez 6 d'entre eux, les lésions deviennent libres de tréponèmes en 24 heures, puis les 3 autres en

48 heures et le restent pendant les 3 à 17 jours de la période d'observation, qui n'a pu être prolongée.

- MOORE signale simplement en 1949, l'activité de l'Auréomycine tant chez l'animal que chez l'homme, probablement moindre que celle de la Pénicilline.

- CHEN s'assure, chez deux malades atteints de chancre, que l'on peut sans inconvénient supprimer la prise nocturne, autorisant ainsi un traitement ambulatoire. Les doses utilisées sont de 4 grammes par jour pendant 2 semaines.

- ROMANSKY a institué chez 46 malades (dont certains atteints de syphilis latente), des schémas de 30 à 60 mmg par kilog pendant 8 à 9 jours. Les résultats sur la sérologie seraient comparables à ceux obtenus avec la Pénicilline, et apparaîtraient plus favorables avec les plus forts dosages.

Nous insisterons davantage sur les publications suivantes qui portent sur un plus grand nombre de malades et qui ont fait l'objet de communications successives et régulières.

Le travail le plus important est celui de RODRIGUEZ et de ses collaborateurs, au "Chicago Intensive Treatment Center". La précision de leurs observations permet de les résumer avec concision :

- 101 malades, tous en phase secondaire, avec ultras positifs, sont traités en 1949. Le recul dépasse 1 an pour tous.

Tous ont reçu la même posologie :

Dose initiale de 2 grammes, répétée 4 heures plus tard et suivie de la prise de 1 gramme toutes les 4 heures, jour et nuit, totalisant 70 Gr en 3 jours I/3.

Sur des témoins, les auteurs se sont assurés des taux d'antibiotiques obtenus dans le sang et même dans le liquide céphalo-rachidien. L'ingestion simultanée de gel d'alumine abaisse ce titre, à la différence de celle de lait.

- Le temps moyen de disparition des tréponèmes est de 39 heures.

- Le pourcentage de réaction d'Herxheimer fébrile est de 16%. Jamais il n'y eut de réaction cutanée.

- Parmi les complications du traitement : 3% de fièvre médicamenteuse - 72% de nausées, avec un maximum de troubles le 3ème jour.

- Divers examens biologiques (azote non protéique) restent normaux pendant et après traitement.

- Résultats lointains :

70% des malades sont devenus négatifs à la fin de la période d'observation de 15 mois.

25% en moins de 3 mois.

58% en moins de 6 mois.

Il y eut 4 échecs cliniques, 4 échecs sérologiques et une réinfection.

Tous les malades ont eu un examen du liquide céphalo-rachidien :

- 13 avaient des anomalies du liquide avant le trai-

tement.

- 9 sont réexaminés au bout de 15 mois : 6 sont alors normaux, 1 amélioré, 2 sans modification.

7 malades deviennent enceintes après la cure. 5 enfants sont normaux aux examens cliniques, sérologiques et radiologiques. Les 2 avortements ne relèvent pas de la syphilis.

Les auteurs concluent à une efficacité comparable à celle de la Pénicilline.

Parallèlement, en 1950, OLANSKY et ses collaborateurs du "Rapid Treatment Center" de Washington rapportent les résultats de 108 des 113 malades qu'ils ont traités par divers schémas posologiques, qu'il est parfois difficile de préciser :

- 1 malade pendant un seul jour : échec.

- 3 malades sont traités avec 240 mmg par kilog et par jour, pendant le temps où l'ultra demeure positif (23 à 30 heures).

- 7 autres reçoivent 30 mmg par kilog et par jour pendant 6 fois le temps de disparition des tréponèmes.

- Les autres sont soumis :

- soit à 30 mmg par Kg et par jour pendant 4 jours.

- soit à 30 mmg par Kg et par jour pendant 8 jours.

- soit à 60 mmg par Kg et par jour pendant 8 jours.

Le temps moyen de disparition des tréponèmes a été sensiblement le même quelles que soient les doses (23 à 30 heures)

La cicatrisation des lésions a été au moins aussi ra-

pide qu'avec la pénicilline et, fait particulier, a procédé de la profondeur vers la surface.

Avec le traitement de 4 jours, un faible nombre de malades a atteint la séronégativité.

L'auteur conclut que le plus haut pourcentage de séronégativité a été observé après 60 mmg par kilog pendant 8 jours.

Mais nous soulignerons personnellement qu'un pourcentage égal était obtenu avec 30 mmg seulement pendant 8 à 9 jours et plus que la dose totale, c'est la durée du traitement qui semble un facteur essentiel. De plus : sur 9 enfants nés de femmes traitées, soit par 30 mmg par Kilog pendant 8 jours soit 60 mmg par kilog pendant 4 jours (même dose totale), un seul échec a été observé : pour une grossesse traitée 4 jours seulement.

Les incidents thérapeutiques ont été minimes : nausées, vomissements; diarrhée dans 5 cas seulement.

La rareté des réactions d'Herxheimer constitue pour les auteurs une indication supplémentaire pour la cure des neuro-syphilis.

L'analyse de leurs résultats leur fait préconiser une durée de traitement de 8 jours au moins.

- Nous terminerons la revue des travaux Nord-Américains avec ceux de ROBINSON H.M. :

10 malades sont traités par voie orale :

- 2 reçoivent 30 grammes en 15 jours.

- 8 reçoivent 48 grammes en 15 jours.

Après une période d'observation de 2 à 4 ans, 6 malades sont revus. Chez tous, le liquide céphalo-rachidien est normal. Chez un seul, la sérologie est demeurée à 2 unités.

10 autres malades ont été traités par voie intra-veineuse à raison de 100 ou 200 mmg par jour pendant 15 jours.

7 furent revus :

- 5 ont des sérologies et des rachicentèses normales.
- I garde un titre sérologique à 4 unités au bout de 3 ans..
- I eut une rechute sérologique.

Nous n'avons pu trouver que 3 publications françaises sur l'Auréomycine en Syphiligraphie.

La plus ancienne est celle de J.CHARPY, CALAS et ARRI-GHI, note préliminaire que nous citerons en entier :

Il*s'agit d'une "fillé de 17 ans, avec syphilides acnéiformes du visage et papulo-érosives vulvaires dont les lésions s'affaissent et guérissent en quelques jours par prises quotidiennes de 75 centigrammes d'Auréomycine".

La Syphilis du nourrisson a fait l'objet de la thèse de R. SOUVESTRE.

9 enfants ont reçu 5 centigrammes le 1er jour, 10 le suivant et ainsi de suite jusqu'à 20 ou 30 centigrammes par jour, selon l'âge pendant 15 à 20 jours = au total, 1 gramme

par kilog.

Il n'y eut que des incidents mineurs. La sérologie a été d'autant plus rapidement influencée que le traitement a été plus précoce.

Les résultats ont été "comparables à ceux observés ailleurs, donnés par toute autre médication anti-syphilitique, pénicilline y comprise".

Reproduisons de plus quelques passages, sans faire entièrement tel notre point de vue :

"Le mode d'action est plutôt d'ordre bactériostatique que bactéricide. On peut donc penser qu'il n'y aura pas de libération de produits bactériens, donc pas de phénomène d'Herxheimer. La remarquable polyvalence de l'Auréomycine trouvera une indication de choix dans la prévention des infections secondaires du petit syphilitique signalées par DEBRE.

"Enfin, l'Auréomycine, d'après STOKSTARD et JUKES jouerait un rôle comme facteur de croissance et stimulerait vivement l'organisme dans lequel il est administré. Bien que ce mécanisme ne soit pas élucidé, il s'agit là d'un appoint précieux chez des enfants dont la débilité est, pour INGRAM, la cause de 17,5% des décès observés avant le 4ème mois de la vie".

Enfin, tout récemment, L. PERIN et J.F. VIEU rapportent les résultats éloignés des malades qu'ils ont traitées, avec un recul de 22 et 26 mois pour deux d'entre elles. Ils

restent les seuls à préciser les variations du test d'immobilisation des tréponèmes.

- La 1ere observation est celle d'une malade de 31 ans, atteinte de syphilis secondaire diagnostiquée le 26 Novembre 1951 : roséole généralisée, syphilides papuleuses péri-buccales, palmaires, plantaires, linguales et micropolyadénopathie généralisée. Pas de chancre visible.

- Traitement: 24 grammes d'Auréomycine (2 grammes par jour, fractionnés, pendant 12 jours).

- Disparition des lésions cliniques en 15 jours.

- Pas de réaction d'Herxheimer locale ni générale.

- Incidents: nausées au début, perlèche et érythème du front passagers le 10eme jour, disparus 2 jours après cessation du traitement.

- Sérologie : entièrement positive le 27 Novembre avant le traitement (HO HO Rein-Bossack +++) était le 10 Novembre, à la fin du traitement H2 HO +++, un mois plus tard H8 H8 +++, 5 mois après la fin du traitement complètement négative et le demeurait en Janvier 1954, c'est-à-dire avec un recul de 26 mois.

- De plus, 3 tests de Nelson avaient été pratiqués :

- 6 mois après le traitement, le taux d'immobilisation était de 64%.

- 12 mois après le traitement, à 30%.

- 14 mois après le traitement, à 8%.

- La 2eme observation concerne une jeune femme de 24 ans : Syphilis secondaire diagnostiquée le 29 Mars 1952 : Syphilides érosives vulvaires, chancre du col. Ultra: ++. B.W. : HO, Hecht HO, Kline ++. Syndrome de Basedow fruste. Grossesse de 7 mois I/2.

- Traitement: 30 grammes d'Auréomycine en 15 jours

- Disparition des tréponèmes en 48 heures. Cicatrisation de toutes les lésions en 8 jours. Pas de réaction d'Herxheimer locale, mais température à 37°8 le 1er jour du traitement.

- Incidents: Troubles digestifs à type de pyrosis diarrhée, ayant cédé à l'administration de vitamine B1

et d'une médication adsorbante. Insomnie pendant toute la durée du traitement.

La malade a été perdue de vue le 6 Mai, alors que s'ébauchait la chute des taux des réactions sérologiques :

- Test de Nelson : 93% le 7 Avril.
70% le 16 Avril.
- B.W. H0, Hecht H5, Kline ++ le 22 Avril.
H8 H7 +++ le 6 Mai.

Le 22 Avril, accouchement d'un enfant bien constitué, ne présentant aucun signe de syphilis. Poids : 2 Kg 840. Placenta : 500 grammes.

La dernière observation est celle d'une malade de 22 ans, porteuse d'un accident primitif de la grande lèvre avec pleïade ganglionnaire inguinale.

La recherche des tréponèmes à l'ultra-microscope est positive.

- Le traitement a consisté également en une cure de 24 grammes d'Auréomycine, par doses fractionnées de 2 grammes échelonnées sur 12 jours, du 5 au 16 Avril 1952.

- Les tréponèmes ont disparu en 36 heures.
- Les lésions ont cicatrisé en 6 jours.
- Pas de réaction d'Herxheimer locale ni générale.

- Seul incident : un eczéma discret du visage le 2ème jour, guéri rapidement par un traitement local.

- La sérologie, qui le 3 Avril 1952, avant traitement, était : B.W. H8, Hecht H6, Kline +, devenait le 22 Avril : B.W. H7, Hecht H4, Kline ++++ et les réactions devenaient négatives 3 mois après le début de traitement. Elles sont restées normales pendant les 21 mois de la période d'observation en cours.

- Nous insisterons également sur les taux d'immobilisation du test de Nelson :

- 8% en Juin 1952.
- 0% en Décembre 1952.

Il semble donc que la malade ait été traitée au début de l'ascension sérologique et sans doute avant que le taux d'immobilisines ait atteint des chiffres élevés.

Pour les tenants de certaines convictions en matière de sérologie, une éventuelle récurrence de cette malade serait alors une réinfection.

Avec l'Auréomycine s'achève la période où il a été possible de constituer des statistiques importantes.

Tous les essais effectués avec les antibiotiques ultérieurs ne portent plus que sur un nombre relativement restreint de malades.

- LA CHLOROMYCETINE -

La Chloromycétine a suscité de nombreux travaux depuis 1949.

Il semble que soient SMADEL et ses collaborateurs qui, les premiers, aient attiré l'attention sur l'influence de ce nouvel antibiotique dans les lésions syphilitiques humaines :

Au cours d'une étude portant sur les gonococcies aiguës, ils administrèrent une dose unique de 4 grammes de Chloramphénicol à 2 malades.

Les tréponèmes disparurent en 48 et 72 heures. La cicatrisation fut très lente : 8 et 12 jours.

Les auteurs en conclurent que la Chloromycétine était moins efficace que la Pénicilline.

Les 2 malades firent une rechute 4 et 6 semaines après cette expérience.

Il importe toutefois de souligner que ce traitement fut très court, ainsi que le fit observer peu après ROBINSON

qui fut le 2eme auteur à relater l'action du Chloramphénicol dans la syphilis récente.

Avant d'envisager les résultats des séries thérapeutiques ultérieures, nous rappellerons quelques données expérimentales :

- IN VITRO, au cours du test d'immobilisation du tréponème en 1950, NELSON avait noté la faible activité de la Chloromycétine, laquelle n'influçait pas la mobilité du tréponème à 100 gammas par cm³.

A. SAUSSE, en 1951, confirmait que 40 gammas étaient inopérants.

En 1949, ROBINSON R.C., FOX et DUVAL avaient déjà noté que cet antibiotique n'était pas tréponémicide in vitro, mais avaient émis l'hypothèse qu'il pouvait exercer son action in vivo de façon très différente, en inhibant la reproduction du spirochète.

Les travaux de syphilis expérimentale portèrent surtout sur le lapin.

Les recherches de SMITH en 1948, conclurent que 50 à 60 mmg par Kg entraînaient la disparition des tréponèmes au niveau des lésions.

GRUHZIT entreprit ultérieurement une série de travaux beaucoup plus importants :

En 1949, des lapins reçurent 25 mmg par kilog pendant 8 jours, en injections intra-musculaires, sans aucun effet les tréponèmes. Mais avec 50 ou 100 mmg par injection, il obtenait la cicatrisation des lésions en 4 à 5 jours; cependant, des rechutes ultérieures s'observèrent.

En 1950, il publiait un ensemble de travaux portant sur un plus grand nombre d'animaux :

- 2 groupes de 10 lapins furent traités par une faible dose 4 jours après leur inoculation. Il n'observa aucun effet prophylactique.

- 45 lapins en période de syphilis apparente reçurent 100 à 200 mmg par kilog comme dose totale, répartie en 2 à 5 jours. Il n'obtint aucun résultat avec cette posologie qui s'avérait insuffisante.

- Par contre, les 14 animaux traités par 200 à 400 mmg par kilog et par jour pendant 8 jours (soit 1 Gr 6 à 3 Gr 2 au total) guérissent tous.

Citons encore aux Etats-Unis, les études comparatives de TURNER entre l'efficacité de 7 antibiotiques dans ce domaine comportant un grand nombre de protocoles.

Mais pour la Chloromycétine, il fait porter ses conclusions sur 4 lapins seulement.

Un groupe de 2 reçut 50 mmg par kilog, les 2 autres 25 mmg par kilog au total. Il constata que la diminution du nombre de tréponèmes par champ n'était pas aussi grande qu'après l'administration du même dosage pondéral de Pénicilline ou même d'Auréomycine et de Terramycine.

En France, les travaux de VAISMAN retiendront particulièrement notre attention :

Ils portèrent à la fois sur des lapins et des souris syphilitisés.

- 3 lapins furent traités par voie orale, à raison de 250mmg par kilog et par jour pendant 5 jours (soit au total 1 Gr 25 par kg).

Chez l'un, les tréponèmes disparurent en 5 jours. Il y eut cicatrisation des lésions et aucune rechute ne fut observée.

Chez les 2 autres, les tréponèmes s'immobilisèrent en 3 et 4 jours et disparurent le 5eme. La cicatrisation s'opéra respectivement en 17 et 10 jours. Le premier n'eut pas de rechute apparente, mais le passage ganglionnaire s'avéra positif le 44eme jour. Le deuxième fit une rechute apparente le 43eme jour.

L'auteur concluait : "La disparition des tréponèmes et la cicatrisation sont assez rapides, mais l'action curative n'est pas radicale".

- 2 autres lapins furent traités par voie intra-veineuse, à raison de 100 mmg par kilog et par jour pendant 4 jours, soit 0 Gr 40 par kilog au total.

Le résultat de cette posologie fut nul, tant sur le nombre et la mobilité des spirochètes que sur le syphilome.

Et l'auteur en conclut : "Par cette voie, cette dose est insuffisante pour modifier l'évolution de l'infection

"chez le lapin syphilité".

Il procède d'autre part, chez des souris syphilitées depuis 94 jours par greffe sous-cutanée de fragments de syphilomes de lapin, les traite par voie orale.

Les animaux sont sacrifiés le 7ème jour, ainsi qu'un lot témoin. Les tréponèmes sont recherchés selon une technique déjà éprouvée pour d'autres thérapeutiques antérieures, par imprégnation argentique (Méthode de Stroesco) aux zones électives (muqueuses du nez et du rectum).

Séries	Nombre de souris de 20 grammes	Doses utilisées	Résultats au 7e jour
1	5	20 mmg x 5 jours	Absence totale de T.P.
2	5	10 mmg x 5 jours	- id -
3	5	5 mmg x 5 jours	(Pour 4, pas de T.P. (Pour 1, T.P. dans (les narines.
4	?	Lot témoin	Nombreux T.P. aux zones électives

Conclusions générales de l'auteur : "Le Chloramphénicol est incontestablement doué de propriétés anti-syphilitiques. Toutefois, malgré la disparition assez rapide des tréponèmes et la précocité de la cicatrisation des lésions, la stérilisation profonde de l'organisme (aux doses employées jusqu'à ce jour) n'est pas toujours obtenue".

Enfin, nous mentionnerons les travaux de STERZI qui obtient des résultats très satisfaisants en traitant un lot de lapins syphilités depuis 75 jours; il utilisa le Chloramphénicol lévogyre par voie intra-musculaire, aux doses de 100 mmg par kilog pendant 20 jours.

AUTRES TREPONEMATOSES.-

Avant d'aborder l'analyse des observations cliniques en syphilis humaine, nous rappellerons que la Chloromycétine a une certaine action sur le Treponema pertenué comme l'ont noté GUIMARAES d'une part et PAYNE d'autre part. ROCK la cite au cours d'un article sur le Pian.

D'autre part, REIN, KITCHEN et leurs collaborateurs mentionnent l'action de cet antibiotique sur le tréponème des Caratés. Celui-ci disparaît alors des lésions, mais avec un temps beaucoup plus long qu'après Pénicillothérapie.

Enfin, nous soulignerons un point particulier: le passage très important de la Chloromycétine à travers la barrière placentaire, peut être facilité par la taille de la molécule (la plus petite de celles des antibiotiques): étude de de ROSS et collaborateurs en 1950. On en conçoit l'importance pour la cure de la syphilis au cours d'une grossesse.

TRAVAUX CLINIQUES.-

Le nombre de malades traités jusqu'à ce jour par la Chloromycétine est relativement important.

Il est difficile de le déterminer exactement car aux Etats-Unis, il semble que les statistiques de ROMANSKY ne portent que sur les malades suivis et que deux groupes d'observations, d'abord distincts, aient ensuite été réunis en un seul.

Les premières publications datent de 1949 :

Presque simultanément, ROBINSON H.M. et ROBINSON H.M. d'une part, et ROBINSON R.C. et FOX d'autre part, rapportent les premiers cas de syphilis récente traités par le Chloramphénicol.

- ROBINSON R.C., FOX et DUVAL étudient 17 cas de syphilis primo-secondaire, qui prirent par voie orale 1 gramme toutes les 6 heures, soit 4 grammes par jour, pendant 10 jours (au total 40 grammes).

Chez l'un des malades, les examens à l'ultramicroscope furent négatifs au bout de 24 heures et les autres en 30 à 50 heures.

Les auteurs concluaient que cette thérapeutique était active, mais que la nécessité de multiplier les doses par voie orale conférait peu d'intérêt à cette méthode en Syphiligraphie.

ROBINSON H.M. et ROBINSON H.M. entreprirent tout d'a-

bord le traitement de 5 malades en 1949 : les tréponèmes disparurent en 24 à 48 heures, les lésions guérissent rapidement.

Le petit nombre de malades, le peu de durée de surveillance ultérieure ne les autorisaient pas à porter un jugement définitif.

Ces malades furent suivis régulièrement et d'autres vinrent s'y adjoindre.

En 1951, le bilan porte sur 14 malades au total :

- Les examens à l'ultramicroscope furent répétés toutes les 12 heures.
- Chaque dose fut prise devant témoin.
- Un malade avait reçu un traitement unique de 3 grammes pour un accident primitif. L'examen à l'ultramicroscope était négatif 48 heures après cette dose unique; 11 jours plus tard, les lésions étaient cicatrisées. Alors que la sérologie était à 16 unités au départ, 6 mois plus tard, elle était négative et le liquide céphalo-rachidien s'avérait normal

Il n'y avait donc aucune preuve de rechute.

- La 2ème malade fut traitée par 3 grammes chaque jour pendant 5 jours (15 grammes au total). Elle était atteinte de chancres multiples de la poitrine. L'ultra fut négatif 24 heures après le début du traitement et 6 jours plus tard, les lésions étaient cicatrisées.

Cette femme devint enceinte. On la traita à nouveau par prudence par le Chloramphénicol, alors que son titre sérologique s'était abaissé de 64 à 4 unités. On observa cependant une rechute sérologique après l'accouchement d'un enfant nor-

mal, avec réascension du taux sérologique de la mère à 64.

- Une autre malade fut traitée par 18 grammes en 6 jours. Elle était porteuse de condylomes plans. La sérologie était positive à 64 unités. Les examens à l'ultramicroscope furent négatifs en 72 heures et au 12eme jour, toutes les lésions étaient cicatrisées. Mais parce que la malade était enceinte, par prudence, on fit suivre ce traitement d'une cure pénicillinique.

- Les 11 malades suivants reçurent 48 grammes de la façon suivante : une dose initiale de 3 grammes suivie de 0 Gr 50 toutes les 4 heures (3 grammes par jour) pendant 15 jours.

Chez l'un, l'ultra devint négatif en 48 heures, chez les 10 autres en 24 heures.

La guérison des lésions fut rapide.

Chez l'une des malades la sérologie se négativa en 6 mois (au départ elle était à 64 unités), et le liquide céphalo-rachidien était normal.

Les deux malades sérologiquement négatifs le restèrent.

Une des malades, atteinte de syphilis secondaire, devint enceinte et, bien qu'elle n'ait subi aucun autre traitement, elle accoucha à terme d'un enfant dont les examens cliniques et sérologiques s'avérèrent normaux.

Les 3 dernières malades étaient encore en période d'observation.

En 1953, ces mêmes auteurs dressaient un nouveau bilan :

Un des malades était perdu de vue.

Deux avaient fait une rechute sérologique.

L'un avait développé une rechute cutanéomuqueuse.

Deux gardaient une sérologie douteuse"

Trois restaient positifs à des titres de I - 4 et 8 unités.

Et les 5 autres étaient négatifs sérologiquement et avaient un liquide céphalo-rachidien normal (soit 30%).

Le second groupe de malades américains comprend ceux observés par ROMANSKY, OLANSKY, TAGGART et leurs collaborateurs.

ROMANSKY et OLANSKY rapportent tout d'abord 32 cas de syphilis récentes qu'ils traitent par voie buccale.

Ultérieurement, OLANSKY, HARB et leurs collaborateurs ajoutent à cette liste 63 malades qu'ils traitent alors par voie intra-musculaire.

Dans un rapport préliminaire, OLANSKY, ROMANSKY, TAGGART et ROBIN exposent les résultats de leurs investigations sur 32 malades (1949).

Ils constatent :

- Une dose unique de 0 Gr 50 est capable de faire disparaître les tréponèmes des lésions de syphilis primaire et secondaire.

- Des doses journalières de 30, 60 ou 120 mmg par kilog et par jour (en 6 doses réparties dans les 24 heures) y parviennent en 22 à 28 heures.

- Des doses uniques de 12 grammes n'abaissent pas ce temps au-dessous de 22 heures.

- Chez ces malades, la sérologie devient négative ou commence à se négativer selon les délais d'observation (2 à 3 mois de recul lors de la publication).

Dans une 2eme étude en 1951, ROMANSKY et OLANSKY regroupent 79 cas de syphilis récente.

Sans analyser le détail de ces observations, ils concluent que le Chloramphénicol a la même action cicatrisante que la Pénicilline. Utilisant 30 et 60 mmg par kilog pendant 4 ou 8 jours, ils mettent en évidence que les plus faibles doses sont beaucoup moins actives et que le maximum d'action sur la sérologie a été obtenu avec 60 mmg par kilog pendant 8 jours : le seul malade de ce groupe qu'il fallut traiter à nouveau fit probablement une réinfection.

Comme incidents du traitement, nous relevons la sécheresse de la bouche, une tendance diarrhéique, 5 cas de glossites vite guéris après administration de complexe B et des réactions fébriles d'Herxheimer modérées (un degré au maximum).

Nous analyserons par contre, les 5 observations de grossesses ainsi traitées :

- Une en phase primaire et séro-négative : 5 mois plus tard, la mère restait négative et l'enfant séro-négatif à la naissance l'était encore à l'âge de 3 mois.

- Des 4 enfants nés de mères traitées en phase secondaire :

- 2 séro-négatifs à la naissance le demeuraient à 1 et 2 mois.
- 1 dont la sérologie était douteuse à la naissance ne put être revu alors que le titre de sa mère évoluait favorablement au bout de 6 mois d'observation.
- Le dernier naquit prématurément au 4eme jour du traitement. Le titre sérologique de 1/256 à la naissance passa à 1/8 à l'âge de 1 mois. Mais à l'âge de 2 mois, des lésions de syphilis secondaire prouvaient l'échec de cette thérapeutique accidentellement trop courte.

Il semble bien que les 78 cas rapportés un an plus tard par TAGGART, ROMANSKY et LANDMAN concernent les mêmes malades. Une précision y est ajoutée : la guérison des lésions se fait "par le fond" sans que la surface diminue sensiblement jusqu'à la fin, au contraire de l'action de la pénicilline.

Ultérieurement, ROMANSKY (Antibiotics Annual 1953-54) rapporte 20 cas personnels qui semblent faire partie également de la série précédente. Après 12 à 15 mois d'observation, il constate un pourcentage de séronégativité comparable à celui obtenu avec la pénicilline et les meilleurs résultats sont obtenus avec 60 mmg par kilog pendant 8 jours (c'est-à-dire doses et durée maxima de sa série).

En 1953, OLANSKY, HARB et collaborateurs recourent pour la première fois à la voie intra-musculaire, en soulignant la certitude ainsi obtenue quant à la posologie réellement administrée.

Ils utilisent deux posologies :

- Soit 2 grammes toutes les 12 heures pendant 6 jours total 24 grammes.

- Soit 2 grammes toutes les 24 heures pendant 6 jours total 12 grammes.

20 cas de syphilis primaire : 13 traités par 12 grammes, les 7 autres par 24 grammes.

- Résultats tous favorables, sauf pour un malade traité par 12 grammes, considéré cependant comme réinfecté.

- 15 malades sont séronégatifs. 4 autres restent séro-positifs, mais leur titre sérologique décroît encore à la fin de cette période d'observation.

43 cas de syphilis secondaire : (dont 28 étaient des réinfections après pénicillothérapie) :

- Les 27 malades traités par 12 grammes et les 16 traités par 24 grammes ont évolué tous favorablement: 28 sont devenus négatifs, les 15 autres sont en voie de négativation.

La cure de 24 grammes n'a pas donné de résultats supérieurs à celle de 12 grammes (Notons au passage que la durée des 2 cures était la même).

- Sur ces 63 malades, 59 ont pu être soumis à des examens ultramicroscopiques répétés : le temps moyen de disparition des tréponèmes est de 20 heures (12 à 55 heures).

- Une femme traitée pendant sa grossesse a donné naissance à un enfant normal.

- Les auteurs ont eu la possibilité de pratiquer un test d'immobilisation chez 46 malades, mais en trop petit nombre pour pouvoir apprécier l'efficacité du traitement (tous n'en eurent pas après la cure). C'est ainsi que faute d'un nombre de tests suffisants pour chaque malade, qui auraient permis sans doute de tracer une courbe ascendante puis descendante, ils se sont attachés à souligner deux cas où le test a évolué vers la positivité alors que la sérologie classique était en train de s'amender ou était devenue négative.

Résumant ces travaux quelques mois plus tard, ROMANSKY ne cite plus que 40 malades en tout (sans doute ceux régulièrement suivis) : au bout de 6 à 13 mois, 35 ont atteint la séronégativité. 5 ont un titre sérologique évoluant vers la négativité.

EN FRANCE, L. PERIN et J.F. VIEU ont rapporté, au cours de deux communications, les premières observations françaises (Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie II-I2-52 et II-2-54).

Ils ont traité 4 malades.

Syphilis primaire : une malade atteinte d'un accident primitif de la petite lèvre avec pléiades ganglionnaires inguinales bilatérales. Ultra ++. Céphalée. Somnolence. Pas d'éruption secondaire.

Elle a été soumise à un traitement de 48 grammes de Tifomycine, à raison de 3 grammes par jour pendant 16 jours, associé à la vitamine BI du I2 au 27 Novembre 1952.

- Les tréponèmes ont disparu en 24 heures.
- Le chancre s'est cicatrisé en 9 jours.
- Les adénopathies ont régressé en 1 mois.
- Il y eut une réaction d'Herxheimer fébrile (38°7 le 2ème jour du traitement.
- Aucune manifestation d'intolérance. Les formules sanguines pratiquées avant, pendant et après traitement sont toutes demeurées normales.
- La sérologie avant le traitement était : BW H6 - Hecht H5 - Kline ++++ 2 dilutions et à la fin du traitement : H8 H8 Kline - et se maintenait ensuite négative jusqu'à la date de la publication, soit un recul d'observation de 14 mois.
- Les tests de Nelson étaient : avant traitement, 17% d'immobilisation - 6 mois plus tard, 4%.

Cette malade a donc été traitée dans des circonstances similaires à celles d'une des observations rapportées par les mêmes auteurs au chapitre Auréomycine et l'on pourrait tirer de cette observation, des déductions semblables.

D'autre part, ces auteurs ont traité 3 malades parvenues au stade de syphilis secondaire :

Une d'entre elles a été perdue de vue : Malade de 26 ans, hospitalisée le 26 Juin 1952 pour syphilis secondaire et gonococcie. Roséole généralisée, syphilides acnéiformes du tronc, syphilides palmaires et plantaires, syphilides érosives buccales, adénopathies généralisées, chancre syphilitique du col utérin. Ultra ++. BW H8, Hecht H0, Kline +++. Traitement: 48 grammes de Tifomycine du 27 Juin au 16 Juillet : Disparition des tréponèmes en 24 heures. Cicatrisation du chancre et des syphilides érosives en 5 jours. Disparition des éléments cutanés en 14 jours. Pas de réaction d'Herxheimer cutanée ni générale. Disparition du gonocoque en 24 heures (contrôle par culture).

Incidents : Troubles digestifs, céphalée traités avec succès par antihistaminiques et complexe B - Perlèche et parakératose le 10ème jour du traitement spontanément disparues 8 jours après sa cessation.

Sérologie : BW H2 - Hecht H0 - Kline +++ le 10 Juillet.

	H3	HI	+++ le
25 Juillet.			
	H5	H2	+++ le
1er Août.			

La malade a été ensuite perdue de vue.

Les 2 autres demeurent en surveillance sérologique régulière.

- La première (42 ans) était atteinte de manifestations secondaires d'une floraison exceptionnelle, véritablement historique. Les ultras étaient naturellement trouvés positifs avec une très grande facilité.

Nous insisterons sur l'état de misère physiologique de cette malade, dû à sa déchéance sociale: amaigrissement, dénutrition, antécédents dyspeptiques et éthyisme certain.

48 grammes de Tifomycine en 19 jours (3 grammes par jour, mais 1 Gr 50 les premiers jours).

Les tréponèmes très nombreux avant le traitement, ont disparu en 24 heures.

Les lésions cliniques ont guéri en 15 jours.

Il y eut une réaction d'Herxheimer locale et générale les deux premiers jours.

Incidents : Chez cette malade traitée dès son hospitalisation, sans qu'on ait pu attendre l'amélioration de son état de dénutrition, il fut observé un syndrome aigu de dilatation gastrique dès le premier jour du traitement, qui rétrocéda sous couvert d'antihistaminiques et après suspension de la thérapeutique pendant 24 heures.

Le 10^{ème} jour, elle présenta un oedème de la face et des pétéchies des avant-bras.

7 jours après la fin du traitement, elle eut une hématomatose de moyenne abondance. Nous avons déjà relaté ses antécédents dyspeptiques.

Notons enfin une anémie passagère à la fin du traitement.

La sérologie qui était totalement positive avant le traitement (Kline ++++ à 32 dilutions le 27 Mai 1952 à la fin du traitement (16 Juin) était : HI HO Kline ++++ 16 dilutions; 8 dilutions 15 jours plus tard; H8 H7 Kline + le 8 Novembre (5 mois après traitement). Négative deux mois plus tard, elle resta normale pendant les 7 mois suivants.

En Juillet 1953, la malade momentanément perdue de vue, avait reçu 6 injections d'Acétylarsan. La sérologie ne s'en est pas trouvée modifiée et les examens sérologiques mensuels pratiqués depuis cette date se sont tous montrés négatifs (soit un recul d'observation de 21 mois).

Nous insisterons sur la véritable courbe de Nelson que l'on peut tracer puisque les taux d'immobilisation étaient de 100% le 27 Mai 1952 (avant traitement), 73% le 19 Juin (4 jours après la fin du traitement), 13% en Décembre (7 mois plus tard) et 5% le 7 Mai 1953 (10 mois 1/2 après la fin du traitement).

La dernière observation rapportée est celle d'un cas de syphilis secondaire chez une femme de 23 ans :

Roséole du tronc, syphilides papuleuses périvulvaires, adénopathies généralisées en étaient les principaux symptômes. Il persistait des lésions de chancre du col. Ultra : ++. La malade était enceinte de 2 mois.

Le même traitement (3 grammes par jour pendant 16 jours) a obtenu une disparition des tréponèmes en 36 heures, la cicatrisation du chancre en 7 jours, la

disparition des éléments cutanés en 15 jours.

Il n'y eut pas de réaction d'Herxheimer locale ou générale et aucune manifestation d'intolérance.

La sérologie totalement positive avant le traitement (en particulier Kline ++++ 32 dilutions) était partiellement positive 3 mois plus tard, presque négative 4 mois après le traitement, totalement négative ultérieurement, avec un recul de 16 mois lors de la publication.

Le test de Nelson a pu également être pratiqué par le laboratoire du Dr DUREL, avec une série de réponses suffisantes pour dresser une courbe évolutive :

- 96% le 15 Septembre, au départ.
- 36% le 8 Octobre (3 semaines plus tard).
- 0% le 6 Janvier (moins de 4 mois après le début du traitement).

Dix mois après la constatation de cette négativité totale (le 5 Octobre 1953), il était cependant remonté à 13% et un mois plus tard (18 Novembre) à 17%. Mais cette apparente ascension du taux d'immobilisines reste dans le cadre des réactions négatives.

De plus, cette femme a accouché à terme d'un garçon bien constitué (poids de naissance 3 kilogs, placenta 480 Gr) et dont le B.W. au cordon était négatif.

En résumé, les auteurs concluaient :

"L'Auréomycine et la Tifomycine per os s'avèrent
"douées d'une action tréponémicide certaine et durable, à
"peu près équivalente pour les deux produits et pouvant être
"comparée à celle de la Pénicilline en injections. Leur ac-
"tivité thérapeutique, jointe à la commodité de leur emploi
"et à leur tolérance habituelle, en fait au même titre que
"la Pénicilline, des médications de choix dans le traitement
"initial de la Syphilis primo-secondaire, à la condition

"de n'être appliquées qu'à des cas particuliers, sous stric-
"te surveillance médicale et de ne pas exclure, le cas é-
"chéant, dans un deuxième temps, les médications classiques
"qui ont fait leurs preuves".

- LA TERRAMYCINE -

La Terramycine, ou Oxytétracycline, a été introduite en Vénérologie quelques mois seulement après que sa découverte en fut annoncée par FINLAY et HOBBY en Janvier 1950.

Ce que l'on savait déjà de son "spectre", très étendu, voisin de celui de l'Auréomycine, l'expérience que l'on avait pu acquérir avec ce dernier antibiotique, la similitude de structure de ces 2 corps enfin, avaient sans doute incité à entreprendre très rapidement ces essais.

Dès Mai 1950, HENDRICKS et ses collaborateurs rapportent les observations des 6 premiers malades ainsi traités. SCHUCH et ALEXANDER ajoutent à cette courte liste, deux autres cas de syphilis primaire et concluent déjà: "Apparemment, la Terramycine est efficace de façon définitive en cas de syphilis primaire, réserve faite d'investigations sur une large échelle..."

Si ces investigations se succèdent d'abord rapidement dans le domaine clinique, elles resteront toujours peu nom-

breuses, rendues sans doute plus difficiles par la raréfaction même de la Syphilis pendant cette période.

Avant de les détailler, nous rapporterons les travaux de laboratoire également relativement peu nombreux et, dans l'ensemble, postérieurs aux investigations cliniques.

Comme pour les autres antibiotiques et indépendamment de leur ordre chronologique, nous étudierons successivement les tests in vitro, la syphilis expérimentale, les spirochètoses animales voisines, et nous rappellerons l'activité de la Terramycine sur les autres tréponématoses humaines.

Les publications d'études in vitro sont demeurées très rares. Nous n'avons relevé que celles de J. VANDEPUTTE (1951).

Sur les tréponèmes de culture, il faut des doses relativement fortes pour inhiber la croissance : 25 mmg pour cent ne sont pas suffisants.

"Par contre, des suspensions de 200 et 400 mmg pour cent inhibent fortement, après 30 minutes déjà, à la température de 37°, la mobilité des tréponèmes syphilomateux (souche Gand)"

Antérieurement, les études in vitro et in vivo avaient été effectuées sur *Borrelia Novyi* par HEILMAN (1948) HOBBS (1950), BERKS et GOODWIN (1951). Ces auteurs concluaient dans l'ensemble, à une activité plus grande que la Pénicilline.

CARMINATI et ERCOLI, se basant sur le temps de disparition des spirochètes, établissaient même une échelle d'activité décroissante : Auréomycine, Terramycine, Bacitracine, Subtiline, Pénicilline, Chloromycétine, Streptomycine.

SCHUHARDT enfin, utilisant avec ce spirochète une technique similaire à celle du test de Nelson, compare l'action de 5 antibiotiques. Ses conclusions sont plus nuancées car les actions ne sont pas comparables aux différentes concentrations.

- A un gamma par centimètre cube, la pénicilline est déjà borrellicide, au contraire des autres antibiotiques.

- A moins de 5 gammas, la Chloromycétine reste inférieure aux autres antibiotiques (Streptomycine exclue).

- Mais à 5 gammas, on a l'échelle d'activité décroissante : Auréomycine, Terramycine, Chloromycétine, Pénicilline.

- A 10 gammas, Auréomycine, Terramycine et Chloromycétine ont une activité égale, beaucoup plus rapide que celle de la Pénicilline et la Streptomycine commence seulement à avoir une action borrellicide.

En résumé, si la Pénicilline commence à agir à un seuil beaucoup plus bas que les autres antibiotiques, son action se trouve bientôt dépassée par ceux-ci, exception faite de la Streptomycine. Cette étude de cinétique in vitro revêt un grand intérêt en raison des résultats quantitatifs qu'elle fournit.

Nous l'avons rapportée en détail, bien qu'elle concer-

ne *Borrelia Novyi*, parce que nous n'en avons trouvé aucun équivalent avec le tréponème. Il s'agit pourtant d'une technique directement inspirée de celle du test d'immobilisation classique.

Les premiers travaux de syphilis expérimentale traitée par la Terramycine, sont ceux de LEVADITI et VAISMAN :

Leurs expériences ont été faites sur des lapins porteurs de syphilomes testiculaires (souche Gand) et sur des souris inoculées avec cette même souche. Ces auteurs n'utilisaient que le seul traitement antibiotique et concluaient :

"La Terramycine administrée au lapin syphilisé soit
"par voie intramusculaire, soit par voie orale, à la dose de
"100 ou 200 mmg par kilogramme et par jour (au total 300 à
"400 mmg par kilogramme par la première de ces voies, et de
"1,10 à 1,40 grammes par kilogramme par la seconde), exerce
"des effets spirocheticides de tout premier ordre, se tradui-
"sant par l'immobilisation rapide des parasites, par leur dis-
"parition à brève échéance, par la cicatrisation des syphilo-
"mes, plus prompte chez les animaux traités par injections
"intramusculaires que chez ceux traités par voie gastrique,
"et en fin, par la stérilisation constante du sang et des gan-
"glions poplités. Ses effets curatifs dans la tréponématose
"expérimentale du lapin sont donc comparables à ceux de la
"pénicilline".

Sur la souris : "Il résulte de 4 essais que la Terramycine administrée per os aux doses totales de 25 et 50 mmg par souris de 20 grammes, ne supprime que partiellement la tréponématose considérée sur le plan microscopique, alors que des doses de 100 à 200 mmg provoquent la disparition complète des spirochètes au niveau des zones électives.

"La Terramycine apparait comme un médicament anti-syphilitique de tout premier ordre..... Toutefois, on ne saurait évaluer, comme il se doit, l'activité de ces 2 antibiotiques (Pénicilline et Terramycine) qu'en réalisant des essais comparatifs avec des dosages précis".

Dans une deuxième communication, les mêmes auteurs ont recherché s'il existait la même synergie entre Terramycine et Bismuth qu'entre Pénicilline et Bismuth.

Ils ont associé une dose curative, mais non stérilisante de Terramycine à la Bismuthothérapie.

Les résultats de cette association ont été excellents, mais l'action stérilisante est restée incomplète et l'efficacité moindre que celle de l'association Pénicilline-Bismuth.

Peu après, BESSEMANS et VANDEPUTTE confirmaient ces travaux.

Utilisant leur souche personnelle (souche Gand) ils traitent 4 lapins :

- 2 avant l'apparition des syphilomes (traitement préventif)

- 375 mmg en intraveineuse (en 3 jours) s'avèrent insuffisants.
- Une dose supérieure a stérilisé l'animal.
- 2 après l'apparition des signes cliniques :
 - 540 milligrammes per os ont été insuffisants chez l'un, 1050 stérilisants chez l'autre.

Tous les lapins eurent des troubles digestifs importants, avec maigrissement. L'un mourut.

Les auteurs concluaient, après comparaison avec les travaux de LEVADITI et VAISMAN :

"La Terramycine est un puissant médicament anti-syphilitique. Toutefois, nous pensons devoir mettre en garde contre ses inconvénients, la dose toxique étant, chez le lapin, trop voisine de la dose utile".

Aux Etats-Unis, les études de KOLMER apportent en 1952, une confirmation supplémentaire :

Per os, la Terramycine à dose unique de 50 à 250 mmg par kilog n'est pas complètement curative, en tant que traitement de l'orchite aiguë du lapin.

Mais ce même dosage total est curatif quand il est réparti sur 15 jours consécutifs (2 prises par jour).

Des constatations semblables sont faites avec 75 à 100 mmg par kilog au total en intra-musculaires.

Cette expérience a été menée sur un nombre important d'animaux, au moins deux pour chacun des dosages utilisés.

Nous insistons personnellement sur la notion de durée du traitement, plus efficace quand il est prolongé, alors même que la dose totale n'est pas augmentée, notion qui est rarement envisagée et étudiée par les auteurs américains attachés surtout à la recherche d'une "dose unique" et d'un traitement rapide.

Par ailleurs, dans une deuxième série d'expériences, l'auteur a mis en évidence un effet synergique ou additif du Mapharsen et du Bismuth.

En 1954, enfin, TURNER appliquant sa technique, que nous avons déjà citée pour les antibiotiques précédents, constate qu'une dose unique de 10, 25 ou 50 mmg par kilog, produit sur 3 lots de 4 lapins, un effet assez semblable à celui de l'Auréomycine sur la diminution du nombre des tréponèmes au niveau des lésions.

Les faits cliniques :

Nous rappellerons tout d'abord que la Terramycine est très active sur les tréponématoses tropicales, car le nombre de ces malades dépasse considérablement celui des cas de syphilis récente traités par cette thérapeutique.

AMPOFO et FINDLAY, GUIMARAES et TRAVASSOS, BAUSSAY, HILL rapportent de nombreux cas de Pian traités avec succès.

ELMER et LOUGHLIN apportent une statistique person-

nelle des plus importantes : 114 cas de Pian primo-secondaire et 26 cas de formes tertiaires traités par 2 grammes pendant 5 jours ont été guéris avec, comme seules réserves, 3 réinfections et une rechute possible.

"Nous avons noté aussi que les plus jeunes, dont la plupart étaient sous-alimentés et malades au moment de leur admission prirent rapidement du poids et devinrent plus robustes".

Nous reviendrons sur ce point assez rarement noté en thérapeutique humaine.

Les cas de syphilis récente contrastent par le petit nombre d'observations :

Les premières sont celles de HENDRICKS :

- 3 cas de syphilis primaire et 3 cas de syphilis secondaire.
- Ces malades reçurent 60 mmg par Kg et par jour, pendant 8 jours.
- Dans un cas, l'ultra s'est négativé en moins de 24 heures, dans un autre en moins de 40 heures et dans les 4 derniers, en 48 heures.
- Deux de ces malades avaient des réactions de Eagle positives aux dilutions 1/2 et 1/8.
- Les réactions étaient négatives un mois après le traitement.

Nous n'avons pas retrouvé de communication ultérieure

au sujet de ces malades, non plus que de ceux de SCHUCH et ALEXANDER.

En 1951, WILLCOX rapporte une observation analogue à celles qu'il avait effectuées à propos de la Streptomycine et de la Chloromycétine :

Il prescrit 2 doses orales de 1 gramme de Terramycine à 6 heures d'intervalle chez une syphilitique récente : les tréponèmes s'immobilisèrent en partie, il survint une réaction d'Herxheimer à la fois générale et cutanée (rash roséoliforme). La malade est traitée ensuite par la Pénicilline, et aucune réaction n'est alors observée.

Citons encore 2 malades de PERDRUP, porteurs de chancres et qui furent traités par un gramme de Terramycine toutes les 6 heures. Les tréponèmes disparurent en 22 heures, mais aucune autre précision n'est donnée.

ROBINSON H.M. et ROBINSON H.M. poursuivant leurs études thérapeutiques de la syphilis récente par les divers antibiotiques exposent régulièrement à partir d'Avril 1951 le bilan des résultats observés chez leurs malades :

Ceux-ci comprennent 4 adultes qui reçoivent une dose initiale de 3 grammes, puis 0 Gr 50 toutes les 4 heures pendant 15 jours, soit un total de 48 grammes; et un enfant de 3 ans qui reçoit 24 Gr 50.

1 malade est atteint de syphilis primaire, les 4 au-

tres de syphilis secondaire.

Après un recul de 2 à 4 ans :

- I malade est mort de pneumonie à Friedlander, 2 mois I/2 après le traitement; sa sérologie était en voie de négativation.

- Le malade traité en phase de syphilis primaire resta séronégatif.

- 2 autres malades se négativèrent en 3 et 5 mois.

- Le dernier, négatif au 2eme mois, eut une rechute sérologique le 5eme mois.

En 1953, IRGANG et ALEXANDER publient leurs observations concernant 10 malades : 1 syphilis primaire, 2 syphilis primo-secondaires, 7 syphilis secondaires.

Le traitement a consisté en 2 grammes par jour (0 Gr 50 toutes les 6 heures) pendant 14 jours. Un des malades fut traité 21 jours.

Les ultras se sont négativés en 24 à 96 heures (62 heures en moyenne). Il y eut un échec total chez un malade dont les lésions secondaires persistaient au 26eme jour.

Les résultats lointains sont favorables pour l'auteur : 4 sur les 6 malades revus étaient devenus négatifs.

Il conclut : "La Terramycine est une médication de valeur mais qui doit être prescrite au moins 15 jours".

En 1954, DUNLOP et ROBINSON R. apportent 4 nouveaux cas (2 syphilis primaires et 2 syphilis secondaires), les

premiers à avoir été traités par voie intra-veineuse à raison de 0 Gr 50 pendant 10 jours. Les tréponèmes ont disparu en 20 à 72 heures, les lésions ont cicatrisé lentement en 9 à 20 jours. Un malade atteint de syphilis secondaire, fit une rechute. Tous eurent des troubles digestifs notables.

La voie intra-veineuse n'est donc pas justifiée.

En 1952, nous avons voulu nous rendre compte par nous-mêmes des possibilités thérapeutiques de la Terramycine en Vénérologie.

Nous avons soumis à un traitement, dans le service du Dr BLUM, à l'hôpital Saint-Lazare, des malades atteintes de syphilis primaire ou secondaire.

Nous avons prescrit 2 grammes par jour, l'expérience ayant montré depuis que des doses supérieures n'aboutissent généralement pas à des concentrations sanguines sensiblement plus élevées. La durée des traitements a été de 12 et 20 jours selon les cas.

La Terramycine fut ingérée toutes les 3 heures sauf pendant la nuit, les deux capsules nocturnes étaient prises l'une au coucher, l'autre au réveil.

Des dosages de Terramycine dans le sang ont été pratiqués pour s'assurer des taux obtenus et pour vérifier, surtout chez les malades ambulatoires, que le traitement avait été effectivement suivi. Nous avons trouvé de 3 à 10 gammas avec une moyenne de 5 gammas par centimètre cube de sérum.

Nous avons utilisé la méthode de dilution selon une

technique voisine de celle de CHABBEKT. Le germe-test était le Staphylocoque Londres. Ce dosage est rendu relativement aisé par la stabilité de la Terramycine. Même en admettant une erreur relative importante, cette mesure permet de s'assurer que le malade n'élimine pas anormalement trop vite l'antibiotique. Cette éventualité est d'ailleurs moins fréquente qu'au cours des injections parentérales.

Les cures ont été bien tolérées, grâce à un régime riche en lait institué chez la plupart, et, pour quelques-unes, nous avons adjoint du sous-nitrate de bismuth pour remédier aux troubles diarrhéiques.

Nous n'avons pratiquement pas observé les incidents ou complications qui peuvent survenir au cours de traitements d'aussi longue durée par les antibiotiques administrés par voie buccale.

Deux malades ont eu une légère diarrhée ayant rapidement cédé au sous-nitrate de bismuth.

Deux ont également souffert de nausées sans vomissements.

Il est à noter qu'une de nos patientes a, par erreur, ingéré directement le contenu des capsules, ceci pendant 3 jours, sans troubles digestifs.

Quatre d'entre elles, traitées pour syphilis secondaire se sont plaintes de somnolence, manifestation qui ne semble pas avoir été rapportée jusqu'ici.

Nous n'avons pas observé de réaction d'Herxheimer à proprement parler : pas de crochet thermique, par d'exa-

cerbation de la symptomatologie clinique, sauf dans I cas;
à signaler l'accroissement de la céphalée durant 48 heures
chez l'une de nos malades.

Observations cliniques :

I - Syphilis primaire : Deux cas ont été traités
pendant 12 jours (soit 24 grammes au total).

1°- Mlle A.M. 24 ans : chancre de la face interne de
la cuisse, datant d'une quinzaine de jours.

Le 5 Juin 1952 : Ultra + ; B.W. H8 H8 Kline ++++
Le 9 Juin 1952 : Nelson 32%.

Elle reçoit 3 injections de cyanure de mercure,
puis du 10 au 22 Juin 24 grammes de Terramycine. Af-
faïssement des lésions en 5 jours, disparition en
15 jours.

21 Juin 1952 : B.W. H2 H0 Kline ++++ 8 dilutions
Nelson : 17%

4 Juillet 1952 : B.W. H8 H7 Kline +++

24 Août 1952 : Nelson 0%

6 Octobre 1952 : B.W. H8 H8 Kline -

Depuis, sérologie classique toujours négative.
Nelson le 21 Octobre 1953 : 4%

2°- Mlle A.M.T. 21 ans, 8 Octobre 1952 : chancre de
la grande lèvre avec ultra +.

9 Octobre 1952 : B.W. H2 H1 Kline ++++ 4 dilutions
Nelson : 0%

Reçoit du 11 au 22 Octobre, 24 grammes de Ter-
ramycine.

Ultra négatif moins de 48 heures après le début
du traitement.

Affaïssement des lésions au 3eme jour, cicatri-
sation en 10 jours. Par ailleurs, guérison de la go-
nococcie associée.

8 Novembre 1952 : B.W. H8 H8 Kline ++
1er Décembre 1952: BW. H8 H8 Kline +

Depuis, toutes les réactions sont restées négatives.

II - Syphilis secondaire : Trois malades ont reçu 24 grammes de Terramycine en 12 jours, deux autres furent traitées 20 jours (40 grammes).

I°- Mlle M.J. 24 ans : Dépistage le 27 Mai 1952 d'une syphilis secondaire semblant évoluer depuis 1 mois. Roséole floride. Syphilides papuleuses du cou et des avant-bras; elle présentait en outre une leucomélanodermie cervicale. Plaques muqueuses de la langue.

Ultra (érosion linguale) +

27 Mai 1952 : B.W. HI HO Kline ++++ 64 dilutions
30 Mai 1952 : Nelson 100%

Elle reçoit du 5 Juin au 17 juin, 24 grammes de Terramycine. Bonne tolérance, mis à part une légère somnolence.

Ultra devenu négatif 11 heures après le début du traitement.

Le lendemain, les lésions se sont accrues en netteté et en nombre. Disparition presque totale en 10 jours et totale en une quinzaine de jours.

21 Juin 1952 : B.W. H3 HI Kline ++++ 16 dilutions
21 Août 1952 : B.W. H8 Kahn ++, 0 dilution;
Kline +++ 2 dilutions.

Le 23 Septembre 1952, on constate un B.W. totalement positif. La malade fut mise à la pénicilline à raison d'un million par jour pendant 15 jours.

De plus, ce cas nous a fait décider que désormais, les malades atteints de syphilis secondaire auraient un traitement de 20 jours.

Mais il nous semble que l'institution de la pénicillinothérapie a été faite un peu hâtivement, la prise de sang du 23 Septembre ne paraissant pas s'inscrire dans la courbe d'évolution sérologique. D'ail-

leurs ultérieurement :

24 Septembre 1952 : B.W. de contrôle H6, H6,
Kline +++, 2 dilutions.
25 Septembre 1952 : Nelson quantitatif "I20".
8 Décembre 1952 : B.W. H8 H8 Kline +++, 4 dil.
Nelson 91%
27 Décembre 1952 : B.W. H8 H8 Kline -
29 Juillet 1953 : B.W. H8 H8 Kline +

2°- Mlle P.A. 26 ans : Syphilis primaire en 1942.
B.W. toujours négatifs. Traitée 5 ans par Novar et
bismuth.

Le 7 Avril 1952 : B.W. H8 H8 Kline -

En cours de surveillance sérologique :

Le 12 Mai 1952 : B.W. H8 H8 Kline +++
Le 9 Juin 1952 : B.W. H1 H0 Kline +++
Le 17 Juin 1952 : Nelson 98%

Le 22 Juin 1952 : Syphilides palmo-plantaires,
plaques muqueuses semblant dater d'une dizaine de
jours; céphalée. Ultra + sur une ulcération dans le
sillon gingivo-labial.

Traitée du 22 Juin 1952 au 3 Juillet 1952 par
24 grammes de Terramycine.

Ultra négatif 26 heures après le début du trai-
tement.

Exacerbation de la céphalée, somnolence.

28 Juillet 1952 : B.W. H0 H0 Kline +++
30 Août 1952 : B.W. H8 Kahn ++, 2 dilutions;
Kline +++, 8 dil.
27 Septembre 1952 : BW. H6 H5 Kline +++, 2 dil.
20 Octobre 1952 : Nelson 96%
17 Novembre 1952 : BW. H8 H7 Kline +++
8 Décembre 1952 : BW. H8 H6 Kline ++
2 Février 1953 : Nelson 100%
27 Juillet 1953 : BW. H8 H8 Kline +
5 Octobre 1953 : Nelson 38%
20 Avril 1954 : BW. H8 H8 Kline -

3°- Mlle C.Y. 23 ans, 3 Juillet 1952 : Plaques muqueu-
ses, roséole, érosion du col, adénopathie inguinale
bilatérale, céphalée. Ultra + sur une plaque muqueuse
de la petite lèvre.

3 Juillet 1952 : BW. H7 HO Kline +++, 16 dil.
II Juillet 1952: Nelson 13%

Elle est traitée du II Juillet 1952 au 22 Juillet 1952 par 24 grammes de Terramycine.

La céphalée a disparu en 24 heures sans exacerbation, l'adénopathie en 10 jours.

16 Juillet 1952: BW. HO HO Kline +++, 32 dil.
21 Juillet 1952: BW. HO HO Kline +++, 16 dil.
5 Août 1952 : BW. HO HO Kline ++++
7 Octobre 1952 : BW. H5 H4 Kline +++, 2 dil.
Nelson : 0%
29 Octobre 1952: BW. H6 H6 Kline ++ , 2 dil.
9 Novembre 1952: BW. H6 H4 Kline ++ , 2 dil.

Depuis, la sérologie classique est devenue négative.

Un test de Nelson était à 4% en Juin 1953.

Elle reste séronégative en Mai 1954 (recul de 22 mois).

4°- Mlle D.C. 24 ans, dont l'observation est assez complexe : 1ere syphilis en Juin 1951 traitée par 15 millions d'unités de Pénicilline. Réinfection en Mai 1952 (accidents secondaires). Reçoit le même traitement pénicilliné. 3 mois après, persistance d'accidents cutanés, syphilides vraisemblables.

B.W. HO HO Kline +++, 16 dilutions.

Traitement par Terramycine : 2 Gr pendant 20 jours.

La malade est perdue de vue. Elle se fait surveiller dans un autre dispensaire. Un de ses principaux griefs est l'augmentation de poids qu'elle attribue à la cure qu'elle a reçue.

Sa sérologie est négative et le demeure jusqu'en Octobre 1953, date à laquelle elle est à nouveau perdue de vue.

5°- Mlle G.M.L. 23 ans : 24 Septembre 1952.: roséole discrète, grosse adénopathie sous-angulo-maxillaire.

B.W. H7 H6 Kline +++++ 4 dilutions.

Traitée du 26 Septembre au 15 Octobre par 40 grammes de Terramycine.

15 Octobre 1952	:	BW. H3 H2 Kline	++++
29 Octobre 1952	:	BW. H8 H8 Kline	+++
13 Novembre 1952	:	BW. H8 H8 Kline	++
6 Décembre 1952	:	BW. H8 H8 Kline	±
9 Janvier 1953	:	BW. H8 H8 Kline	-; Nelson 65%
7 Avril 1953	:	BW. H8 H8 Kline	-; Nelson 0%

Signalons que cette femme, très maigre, a pris plusieurs kilogs au décours de la cure. Nous avons déjà rapporté quelques constatations de cet ordre (Auréomycine et nourrisson - Terramycine et Pian), qui paraissent peu fréquentes en observation humaine. On peut discuter soit une fixation d'eau (qui serait transitoire), soit une meilleure assimilation digestive, par stérilisation intestinale, soit une action trophique directe comme on l'observe en pratique vétérinaire. La persistance de cet accroissement de poids permet aussi de penser qu'on a pu, concomitamment, traiter un foyer infectieux latent et améliorer l'état général.

2 Octobre 1953	:	BW. H8 H8 Kline	++++
17 Octobre 1953	:	BW. H2 H0 Kline	++++, 32 dil.
23 Octobre 1953	:	BW. H2 H8 Kline	++++, 64 dil.
		Nelson	100%

Lésion type syphilide suspecte sur le bras, adénopathie inguinale gauche volumineuse.

La malade reçoit alors 3 cyanures (poussée fébrile à 39°), puis 15 injections de 900.000 unités de Pénicilline-retard en 30 jours.

En Février 1954	:	BW. H2 Kline	+++
En Avril 1954	:	BW. H6 Kline	++ - Nelson 97%

En résumé, nous avons traité 2 malades en période primaire et obtenu une négativation de la sérologie classique en 2 et 4 mois.

Sur les 5 cas de syphilis secondaire, tous ont atteint la séronégativité dans des délais normaux. Un cas reste cependant peu concluant puisque la malade a reçu un traitement

pénicilliné au cours d'une évolution qui paraissait être favorable après la cure de Terramycine. Pour un cas, une "récidive" s'est manifestée; mais celle-ci paraît pouvoir être considérée comme une réinfection.

Pour toutes ces malades, les tests de Nelson sont devenus négatifs ou, (2eme observation de syphilis secondaire) sont en voie de négativation.

Nous avons pu bénéficier de facilités pour la pratique de tests de Nelson répétés, qui ont été effectués dans le laboratoire du Dr DUREL à l'Hôpital St-Lazare. Cette sécurité supplémentaire n'a pas été sans intervenir sur l'opportunité de tenter un essai thérapeutique.

En présence de ces premiers résultats, on peut estimer que la Terramycine est dans l'ensemble bien tolérée par les malades. Elle revêt une activité certaine, et d'autant plus manifeste qu'elle a été instituée plus précocement. Aussi nous a-t-il paru utile de prolonger la durée de la cure pour les syphilis vues tardivement.

En raison même de l'efficacité de cette médication sur le tréponème, sa prescription intempestive est susceptible de déformer la symptomatologie clinique d'une syphilis non diagnostiquée.

Il y a 18 mois, nous concluions : "Dès à présent, il semble bien qu'avec la Terramycine se soit accru le nombre des médications antisypilitiques. Nous sommes enclins à

"envisager que nos possibilités de prévention de résistance
"thérapeutique s'en trouvent augmentées, et que l'avenir
"s'orientera peut-être vers des associations entre divers
"médicaments d'origine fungique".

- BACITRACINE & TYROTHRICINE -

Avec ces polypeptides bactériens, nous citons 2 antibiotiques qui ne sont utilisables actuellement que par voie locale.

C'est dire que les recherches de laboratoire n'ont pu être suivies d'aucune application en syphilis humaine.

Pour la Bacitracine, EAGLE et FLEISCHMANN avaient précisé en 1948 :

- In vitro : la souche Reiter est inhibée par 0,004 unités par cm³ et 0,1 unité tue 99,9% des tréponèmes en 48 heures.
- Sur 30 lapins, 50% ont été guéris par 2.300 unités par kilog en intramusculaires une fois par jour pendant 4 jours.

Il y a de plus synergie avec la Pénicilline.

Et si depuis, divers auteurs : MOORE, VELU, CORDIER, ROMANSKY ont rappelé cette action, c'est uniquement à titre documentaire.

VANDEPUTTE a repris cette étude en y adjoignant ses travaux sur la Tyrothricine :

La Bacitracine n'exerce qu'une action faible ou nulle sur la mobilité des tréponèmes syphilitiques (souche Gand) et des tréponèmes de culture. Mais la Tyrothricine est plus active, les tréponèmes syphilomateux s'immobilisent plus vite. Suivant le cas, l'action de ces antibiotiques produit des granules, d'autres altérations morphologiques, l'agglutination, parfois même la lyse.

La croissance peut être empêchée sans que la mobilité soit modifiée. Elle l'est totalement par la Bacitracine. En revanche, la Tyrothricine inhibe un peu la croissance des souches Reiter et nettement celle des souches Nichols et Noguchi.

- LA MAGNAMYCINE -

La Magnamycine ou Carbomycine semble être le seul antibiotique efficace par voie générale dont les travaux de laboratoire aient précédé l'expérimentation humaine.

En effet, nous pouvons citer les travaux de WELCH sur *Borrelia Novyi* pour insister sur ceux de TURNER :

Ses mesures du nombre des tréponèmes, pratiquées sur 24 lapins soumis à 8 posologies différentes (voie intramusculaire) lui permettent de conclure à l'existence d'une activité appréciable dès 0,25 mmg par kilog et "commençant à "approcher celle de la Pénicilline, tout en étant beaucoup "plus faible".

L'association avec la Pénicilline est difficile à juger. Il n'existe, en tout cas, pas d'antagonisme.

En regard, nous n'avons pas trouvé de publications se rapportant à la syphilis humaine, mais cette seule observation de WHITAKER et PRIGOT : une malade traitée par la Magnamycine pour une granulomatose inguinale (Donovan), après

4 grammes intra-veineux présenta, pendant quelques heures, de l'urticaire avec fièvre. Le traitement fut suspendu 2 jours et repris sans incident.

"La réaction de cette malade ne pouvait donc être attribuée avec certitude à la drogue. Ultérieurement, elle eut une réaction sérologique de la syphilis fortement positive, et l'on doit envisager la possibilité d'une réaction d'Herxheimer".

- L'ERYTHROMYCINE -

L'Erythromycine, récemment introduite en thérapeutique générale, a déjà suscité des travaux préliminaires dans tous les domaines de l'expérimentation en matière de syphilis. C'est dire que ceux-ci restent encore dispersés, peu nombreux et méritent confirmation.

ivité in vitro. - Les premiers tableaux comparant l'activité de ce nouvel antibiotique à celles de l'Auréomycine, du Chloramphénicol, de la Terramycine et de la Carbomycine (WELCH 1952) permettent de constater que son "spectre" est globalement voisin de celui de la Pénicilline.

L'activité sur le groupe des Spirochètes n'a été précisée que plus tardivement et c'est uniquement pour faire le point des connaissances en fin 1952 et au début de 1953 que nous citerons l'étude de ses effets sur *Borrelia* Novyi de la souris (MAC GUIRE en Juin 1952 - MAC COWEN en Mars 1953) ou sur *Leptospira* ictéro-hemorrhagiae cultivé sur embryon de poulet (ORMSBEE, Août 1953). Ce dernier travail

concluait à une efficacité plus grande que celle de la Pénicilline.

La première communication d'un test in vitro sur le tréponème est celle de KELLER et MORTON. La sensibilité est très grande; pour la souche Nichols, elle est de l'ordre de 0,025 gamma par cm³ (Juillet 1953).

Les publications réellement importantes en ce qui concerne la syphilis sont toutes récentes :

En Mars 1954, TURNER communique ses travaux en matière de Syphilis expérimentale. L'Erythromycine y est étudiée sur une large échelle :

Un lot de 24 lapins est soumis à des injections intra-musculaires d'une solution aqueuse à 5%. L'activité thérapeutique est jugée par la diminution du nombre de tréponèmes par champ, selon une technique éprouvée depuis plusieurs années par son auteur pour la Pénicilline. Celle-ci était maximum au 3ème-5ème jour.

Sans préciser la posologie utile, mais avec un dosage pondéral identique à celui des 6 autres antibiotiques étudiés (25 et 50 mmg par kilog) il conclut :

L'Erythromycine possède, sur la syphilis expérimentale du lapin, un plus haut degré d'activité que l'Auréomycine ou la Terramycine, moindre que la Magnamycine et que la Pénicilline.

faits cliniques sont très peu nombreux. Les premiers qui soient

rapportés sont ceux de Cordier d'une part et de ROMANSKY d'autre part.

CORDIER, après avoir exposé les cas de guérison de Blennorragie par cet antibiotique, relate les observations de 4 syphilitiques tous porteurs de lésions pour lesquelles on retrouvait plus de 12 tréponèmes par champ. Chez l'un, on administra 4 capsules à 0 Gr 3 du produit (soit 1 Gr 20). Les 3 autres prirent 4 capsules à 0 Gr 50 (soient 2 grammes).

Le premier resta positif à l'ultramicroscope jusqu'au 6ème jour. Chez les 3 autres, les examens au fond noir s'avèrent négatifs en 48 à 72 heures.

L'auteur conclut :

"L'effet ultérieur de cette médication n'est pas connu, au cours de la syphilis. Nos malades reçurent ensuite le traitement classique normal. Il faut retenir que l'administration d'Erythromycine rend nécessaire de pratiquer un examen à l'ultramicroscope dans les moins de 48 heures après le début de la thérapeutique, si on est amené à suspecter l'existence de la syphilis".

Nous rapporterons dans ses termes exacts, la 2ème observation que nous avons relevée (ROMANSKY).

L'auteur pense avoir une confirmation, in vivo, de la sensibilité du tréponème in vitro, étudiée par KELLER et MORTON.

Il s'agit d'un malade atteint de "parésie", traité pendant 15 jours à raison de 2 grammes par jour.

En un mois, les taux sérologiques étaient passés de I/256 à I/32. Dans le liquide céphalo-rachidien, les modifications suivantes :

- Nombre de cellules passé de 22 à 11.
- Taux des protides diminué de 120mmg/100 à 50.
- Sérologie en baisse de I/8 à I/2 en 2 semaines et devenue anti-complémentaire à 1 mois - Légère amélioration au test de flocculation par l'or....

Avec l'Erythromycine, on a rapporté des cas de guérison de Blennorragie chez 29 malades sur 30 avec 2 grammes par voie buccale. Il est possible ainsi que l'Erythromycine puisse également masquer la syphilis.

En Mars 1954, ALEXANDER et SCHOCH traitent 4 malades par 200 mmg d'Erythromycine par voie buccale, dose répétée 4 fois par jour pendant 8 jours.

3 étaient atteints de syphilis secondaire, un de syphilis primaire.

Les ultras sont devenus négatifs en 24 heures pour 3 d'entre eux, en 30 heures chez le dernier.

La sérologie était en voie de négativation, autant qu'un recul de 3 semaines à 5 mois I/2 permet de l'apprécier.

En France, des travaux ont été annoncés par le Professeur HURIEZ, mais nous n'avons pas eu encore connaissance de leurs résultats.

Le manque de toute autre donnée nous empêche de formuler une conclusion. Nous regrettons seulement que J. CORDIER ne signale pas s'il observa ensuite des réactions d'Herxheimer avec "le traitement classique normal".

Mais nous soulignerons l'intérêt de son expérience, qu'il serait utile de répéter pour les antibiotiques encore peu connus, ou qui seront ultérieurement découverts.

- LES ANTIBIOTIQUES A VENIR -

La liste des antibiotiques utilisables en thérapeutique n'est pas close. Le fait que presque tous ceux que nous avons étudiés peuvent avoir une action sur le tréponème nous autorise à envisager quel peut être l'intérêt en Vénéréologie des antibiotiques à venir.

- Les uns s'avèreront toxiques par voie générale et leur utilisation restera purement locale. Sans vouloir formuler de loi trop générale, il semble par exemple que les polypeptides soient en règle nocifs pour le rein. Ils revêtent cependant un intérêt négatif : en syphiligraphie, il n'est pas inutile de savoir qu'une pommade utilisée à tort sur un accident suspect, un collutoire pour une "angine" sur la nature de laquelle on a ensuite quelque doute, ne risquent pas de retentir sur l'évolution de la syphilis ou d'empêcher longtemps les examens de laboratoire.

- Les autres seront utilisés par voie générale. On ne

saurait prévoir à l'avance avec certitude, s'ils sont doués d'une activité anti-tréponémique notable. Mais avec les progrès réalisés dans la connaissance de la structure des antibiotiques, il est permis d'émettre parfois des hypothèses et de supposer par exemple que la Tétracycline, qui a une communauté de structure avec l'Auréomycine (Chlortétracycline) et la Terramycine (Oxytétracycline) a aussi une activité comparable sur la syphilis.

Cette liste souligne l'intérêt qu'il y aurait à noter toutes les fois que les antibiotiques seraient prescrits au cours d'une syphilis récente, soit pour cette raison, soit pour une affection concomittante, le retentissement sur les données de l'examen ultramicroscopique et le déclenchement des réactions d'Herxheimer.

- COMMENTAIRES -

Malgré le grand nombre des publications rapportées, conclure reste délicat :

Ces travaux apparaissent extrêmement dispersés et il semble que, malgré l'expérience acquise au cours de la Pénicillothérapie, les efforts de contralisation soient restés vains.

- Tous les schémas thérapeutiques diffèrent tant par leur durée que par leur posologie et leur voie d'introduction.

- De plus, en syphilis expérimentale, les études n'ont pas été pratiquées avec la même souche.

Mais cet ensemble de recherches effectuées dans les domaines cliniques et biologiques suggère un certain nombre de remarques. Nous les envisagerons dans l'ordre déjà adopté pour chaque antibiotique.

Les études invitro n'ont pas été autant développées

que pour la Pénicilline.

Pour celle-ci on s'était attaché à préciser le rôle des impuretés (DUNHAM et RAKE), la possibilité d'une action en quelque sorte protectrice des fortes concentrations (EAGLE et MUSELMAN) et à distinguer, fut-ce par des expériences discutables, le pouvoir tréponémicide de l'action immobilisante (DUNHAM et RAKE).

Très peu de travaux ont porté sur les autres antibiotiques : on a seulement mesuré leur ordre d'action immobilisante.

Il reste à préciser si une association possède un pouvoir additif : on pourrait en inférer alors que chacun agit sur un équipement enzymatique différent; si au contraire, les actions se contrarient, on peut admettre avec plus de vraisemblance qu'ils interviennent sur un même facteur.

Comme ce fut le cas pour *Borrelia*, on pourrait tester les différentes activités en fonction des concentrations des antibiotiques utilisés.

Il reste surtout à entreprendre une étude cinétique de l'immobilisation des tréponèmes sous l'action des antibiotiques. En mesurant les courbes de vitesse en fonction des concentrations des substrats, de la température, des inhibiteurs éventuels, on pourrait préciser l'ordre de la réaction, vérifier si elle suit l'équation de Victor Henri pour en présumer la nature enzymatique. Il serait peut-être même possible de préciser les propriétés des "immobilisines". Ce procédé peut paraître très indirect, mais l'impossibilité de cultiver

les tréponèmes pathogènes nous interdit, pour l'instant, de recourir à des méthodes directes. Les travaux de d'ALESSANDRO n'ont pu être réalisés que sur les tréponèmes de culture. Au demeurant, les récents progrès de la chimie biologique dans la connaissance des protéines et des anticorps ont souvent été permis par l'étude des actions enzymatiques, alors qu'on ignorait la structure des corps entrant en réaction. Nous pourrions avoir ainsi quelques données supplémentaires sur l'équipement enzymatique des tréponèmes pathogènes.

L'on ne saurait assurément étendre ces conclusions aux mécanismes d'action in vivo qui ne sont pas forcément superposables. STERZI ne suggère-t-il pas que la Streptomycine n'agirait que sur le tréponème en phase de repos ? Nous remarquerons enfin que les médications d'origine chimiothérapique étaient restées peu nombreuses, alors que tout un groupe de corps d'origine biologique s'avère tréponémicide, à des degrés divers, comme s'ils agissaient sur le "point faible" du spirochète jusqu'alors réputé très résistant.

Des expériences sur l'animal, que faut-il conclure ?

Tout d'abord, presque toutes n'ont été publiées qu'après les premiers essais sur l'homme. La difficulté que l'on a d'extrapoler de la souris au lapin (cf Streptomycine) et plus encore de l'animal à l'homme, modère le caractère de la critique que l'on serait en droit d'émettre à priori.

Au surplus, n'en a-t-il pas été sensiblement de même pour la Pénicilline où parmi les premiers travaux, on relève

ceux de SELBYE, divulgués bien après les premiers traitements effectués depuis MAHONEY : ils concluent à la faible efficacité de la Pénicilline.

Les résultats des investigations sur l'homme devaient faire répéter ces expériences dans des conditions plus conformes aux faits cliniques.

Il n'en reste pas moins, ce point est d'importance, que tous ces antibiotiques ont été utilisés chez l'animal à des doses qui, pondéralement, sont pour la première fois comparables, sinon inférieures, à celles prescrites chez l'homme.

Abordons maintenant les faits cliniques :

Les auteurs Nord-Américains s'attachent à préciser le temps de disparition des tréponèmes au niveau des lésions. Nous avons vu que du point de vue expérimental, les travaux de TURNER eux-mêmes se bornaient à cette mesure.

Or même Outre-Atlantique, un grand nombre d'auteurs constatent qu'il n'y a pas proportionnalité. Un exemple particulièrement suggestif a été cité pour la Chloromycétine : une dose de 12 grammes en une fois n'a pu abaisser ce temps au-dessous d'un minimum sensiblement le même pour tous ces antibiotiques; et là encore pourrait-on parler "d'inertie" si l'on ne cherchait, en fait, à s'abaisser au-dessous du temps matériellement nécessaire à l'action de ces antibiotiques.

La cicatrisation des lésions appelle le même ordre de remarques. Son intérêt est donc d'ordre négatif.

Les réactions d'Herxheimer sont, dans l'ensemble, moins fortes qu'au cours de la Pénicillothérapie. La signification de ce phénomène étant encore discutée, nous n'en impliquerons pas un critère d'activité et encore moins un reflet d'action bactéricide plutôt que bactériostatique.

Cependant, il n'existe pas à leur propos d'études aussi approfondies que celles entreprises par certains auteurs (JOULIA et PAUTRIZEL) pour la Pénicilline.

La négativation de la sérologie :

Les cliniciens attachent le plus souvent une valeur très grande à la sérologie, surtout quantitative, ce qui se justifie en tant que seul guide actuel, en tenant compte de la notion de "l'inertie sérologique" et surtout de la date d'institution du traitement.

Doit-on même envisager du point de vue thérapeutique, deux phases différentes de la division classique :

- L'une où tous les traitements sont susceptibles d'agir sur la sérologie.

- L'autre où celle-ci ne peut plus être influencée de façon appréciable.

Cette division paraissant se situer au cours de la syphilis secondaire.

Mais il reste une notion classique de sérologie gé-

nérale : une réaction positive n'est pas synonyme d'immunité et moins encore d'infection évolutive. Même après la découverte du test d'immobilisation des tréponèmes, le critère formel de guérison reste à trouver.

Toutes ces notions n'ont pas seulement un intérêt théorique, mais pratique : pour la conduite ultérieure du traitement et l'opportunité d'une deuxième cure.

Certains, demeurant fidèles à la notion de traitements prolongés au delà de la négativité sérologique, évoquent la persistance possible dans l'organisme traité de tréponèmes ayant perdu leur pouvoir antigénique. Mais on pourrait, symétriquement et avec la même immatérialité, évoquer la persistance dans un organisme traité et dont la sérologie demeure positive, de tréponèmes ayant perdu leur pouvoir pathogène et gardé une partie de leur mosaïque antigénique : soit l'antigène correspondant aux immobilisines, soit encore la partie hapténique de Wassermann qui paraît commune à un grand nombre de substances biologiques. Les déductions thérapeutiques en seraient évidemment inverses.

Si l'on veut exiger une preuve formelle de guérison on ne peut encore la fournir, que ce soit sur le plan clinique ou même celui de l'expérimentation sur l'animal.

Mais de tout ceci, il résulte qu'il faut distinguer les syphilis traitées précocement, au début de l'ascension sérologique, de celles vues plus tardivement.

- Pour les premières, tout un faisceau de présomptions milite en faveur d'une probabilité de guérison et tous les nouveaux tests proposés ont joué dans ce sens.

- Pour les secondes, le même faisceau incite à formuler la même conclusion. Cependant, l'évolution sérologique fait planer un doute laissant libre cours aux multiples interprétations biologiques.

De ce fait, on ne peut apprécier véritablement l'activité d'une médication que dans le cas de la syphilis récente, auquel nous nous sommes volontairement limités.

Mais pour évaluer cette activité, même à court terme, il faut encore apprécier l'importance relative des rechutes et des réinfections.

Chez l'homme, il est impossible de l'établir avec certitude, même sur les critères cliniques proposés par MOORE. Nous signalerons seulement l'intérêt d'une appréciation indirecte, statistique, proposée par MERRELL et la constatation faite par SCHAFFER : il existe 15% "d'échecs" chez leurs malades de race noire, 5% chez les blancs. "A moins d'estimer l'influence de la race sur la relation hôte-parasite, il faut imputer la différence au facteur réinfection".

Cette distinction serait pourtant capitale pour résoudre ce dilemme :

- L'action de ces antibiotiques est-elle incomplète, permettant les rechutes, par survie de l'agent infectant ?

-Est-elle au contraire trop rapide, conditionnant les réinfections, ne laissant pas à l'organisme le temps de se modifier dans le sens d'une résistance plus grande à des contagions ultérieures ? C'est, notamment, l'opinion de WILE, de MOZER : celui-ci précise "Le malade ne se guérit plus. "C'est nous qui le guérissons. Que vaut cette sorte de guérison passive ?".

Nous reprendrons ici, une donnée de la syphilis expérimentale :

Avec les arsénicaux, MATSUMOTO a montré que chez l'animal la dose de 3 centigrammes n'est pas toujours stérilisante et cette dose a été portée ensuite à 5 centigrammes par CHESNEY, répétée 6 fois. Pour GASTINEL et COLLART, cette dernière posologie est encore limitée et il faut 7 et même 10 centigrammes par kilog, répétés 7 fois : ce qui correspondrait chez l'homme à plus de 45 grammes en une cure, chiffre jamais atteint ni même approché.

Au contraire, les antibiotiques, même ceux qui n'ont pas l'activité extrême de la pénicilline, peuvent stériliser l'animal à des doses de 100 à 1500 milligrammes, qui sont transposables à l'homme. On a donc, depuis la pénicilline, pratiqué pour la première fois, des thérapeutiques à doses stérilisantes et cet ensemble de considérations nous éclaire peut-être sur la fréquence, en apparence surprenante, des réinfections.

Une remarque supplémentaire s'impose sur la diversité

de longueur des traitements :

Certains n'ont consisté qu'en une dose unique. D'autres ont été poursuivis tant que les tréponèmes persistaient au niveau des lésions, d'autres ont été prolongés de 5 fois ce temps; la plupart correspondaient à 6 fois le temps admis pour un cycle tréponémicide (EAGLE) soit 8 jours environ, quelques-uns atteignaient 15 jours.

Les meilleurs résultats ont été obtenus avec la même dose répartie sur le plus grand nombre de jours possible et 10 jours semblent un minimum. D'autant que l'élimination de ces antibiotiques fait rapidement abaisser les taux sanguins efficaces et peut-être plus vite que pour la Pénicilline; celle-ci persiste relativement longtemps dans l'organisme (travaux récents avec pénicilline radio-active et plus simplement, pratique du test de Nelson). De plus, la Pénicilline est prescrite souvent sous "forme retard", à l'inverse des autres antibiotiques. Il s'en suit que les durées apparentes des cures ne correspondent pas à des effets comparables.

Ces faits nous permettent de souligner maintenant quelques conséquences épidémiologiques et sociales :

- Tous ces antibiotiques peuvent être administrés par voie buccale; la fréquence des cures spontanées auxquelles recourent les malades atteints d'affections très diverses s'en trouve singulièrement augmentée.

- Tous sont actifs sur le gonocoque. Dans le cadre de la Vénéréologie, les médications anti-syphilitique ne sont

plus "spécifiques" et, inversement, les vénériens sont soumis à autant de traitements dont il appartient de connaître s'ils sont inefficaces, substérilisants ou stérilisants vis-à-vis du tréponème. En 1952, SUREAU rapportait l'avantage qu'il y aurait "à traiter les blennoragies à des doses suffisamment fortes pour guérir une syphilis possible en incubation".

- Mais ce qui est possible avec la pénicilline, ne l'est guère pour les antibiotiques qui lui ont succédé.

- De plus, chez les prostituées, nous avons pu remarquer les progrès rapides d'une antibio-prévention volontaire, pratiquée à l'occasion d'examens systématiques de dépistage de la blennoragie.

- Enfin, l'ère des antibiotiques a "universalisé" les prescriptions anti-syphilitiques :

- tantôt c'est le syphiligraphe qui doit tenir compte des traitements pratiqués par ses confrères à propos d'affections médicales ou chirurgicales. Et ces traitements associent souvent plusieurs antibiotiques.

- tantôt c'est le praticien qui institue une cure prolongée sans avoir connaissance d'une syphilis préexistante. Il devient ainsi de plus en plus difficile de conserver une série de malades avec un seul schéma antibiotique pour en juger l'avenir lointain. Certes, on pourrait leur recommander d'éviter la pénicilline, mais pratiquement tous les antibiotiques qu'on lui substituerait ont une action sur le tréponème, comme nous venons de le voir.

-tantôt enfin, on les prescrit à fortes doses pour une affection générale, sans savoir qu'il existe une syphilis latente :

Nous devons à l'obligeance du Professeur JUSTIN-BESANCON et du Docteur KLOTZ, le privilège de pouvoir faire état d'observations destinées à une publication prochaine : il s'agit de malades chez lesquels la pénicillinothérapie a révélé par une réaction d'Herxheimer fébrile, voire l'installation d'une hémiplégie, l'existence d'une syphilis ignorée. En particulier, il avait été institué un traitement d'urgence par extraits surrénaux et cortisone, cette dernière ayant entraîné la prescription systématique de pénicilline.

Nous avons vu à propos de la Streptomycine, de la Magnamycine notamment, de telles interférences. Ces faits sont probablement relativement fréquents mais généralement non interprétés ou méconnus.

Si des petites doses ont eu une influence favorable en épidémiologie, ayant contribué très certainement à la régression de la syphilis, leurs conséquences peuvent être d'une imprévision redoutable pour l'individu lui-même.

- Enfin, ils rendent d'autant plus difficile, l'établissement et l'exploitation des statistiques en vénéréologie.

On pouvait, il y a quelques années encore, avec l'arsenic et le bismuth, constituer des statistiques portant sur plusieurs milliers de malades (DEGOS, VISSIAN et BASSET : 2.649 malades) et dont la haute valeur dépendait de 5 facteurs

- le grand nombre de malades traités.
- la fréquence de la syphilis à cette époque.
- la spécificité des médications utilisées.
- l'importance du recul.
- la surveillance étroite des malades, rendue plus aisée par le mode de traitement.

Depuis l'introduction des antibiotiques, au contraire :

- la régression de la maladie,
- le petit nombre de malades pour chaque statistique,
- la polyvalence des médications,
- L'absence de recul,

obligent à un jugement relativement rapide.

Il est alors nécessaire d'y adjoindre des critères d'activité supplémentaires, de valeurs diverses et que nous n'avons retrouvés que rarement réunis au complet dans les publications concernant les antibiotiques autres que la pénicilline :

- temps de disparition des tréponèmes.
- temps de cicatrisation des lésions.
- courbes sérologiques quantitatives.
- test d'immobilisation des tréponèmes.
- Dosage des antibiotiques dans le sang.
- Recul minimum d'observation.

Ce temps minimum d'observation reste délicat à fixer:

- Si on le prolonge, le nombre des facteurs d'incertitude supplémentaires actuels s'en trouve augmenté.

- Qu'on le raccourcisse et c'est l'incertitude des critères biologiques d'appréciation qui s'accroît.

Des conclusions définitives ne sauraient donc être déjà formulées.

Reste enfin à évoquer l'évolution de la maladie syphilitique au cours de l'Histoire :

HOFFMANN, avec l'autorité de sa longue expérience, évoquait récemment cette évolution au cours des siècles, où la modification de la symptomatologie peut avoir été influencée aussi par l'action des médications successives, depuis le mercure jusqu'aux antibiotiques.

Mais il est difficile de juger à l'échelle du temps et de se prévaloir de nos résultats thérapeutiques :

Ne relevons-nous pas dans un livre du XVIIIème siècle (PARIS 1753, J.F. QUILLAU, Editeur): "Il est constant, par "les observations, que les Symptomes du Mal Vénérien sont "aujourd'hui moins violens et que cette Maladie résiste moins "aux Remèdes, quoiqu'elle soit plus répandue de nos jours... "ce qui donne lieu d'espérer qu'un jour elle disparaîtra "enfin totalement".

Aussi pouvons-nous mieux apprécier l'inspiration, voire le raisonnement, du poète scientifique de la Renaissance et écrire avec FRACASTOR (Syphilis, livre I, vers 314-319) :

"Car un tems viendra, réglé par les Destins, que ce "fléau rentrera dans les ténèbres épaisses de la nuit; ensuite

"après plusieurs siècles, il sortira triomphant du sombre
"abyme où il étoit **re**fermé, pour se répandre dans les airs
"et étonner de nouveau la Terre".

- CONCLUSION -

- La Pénicilline ne représente pas à elle seule l'apport des antibiotiques dans la thérapeutique anti-syphilitique.

- La plupart de ceux introduits après elle sont également actifs, à des degrés divers.

- Notre contribution a consisté plus particulièrement à étudier l'activité de la Terramycine sur la syphilis primo-secondaire.

- La dose quotidienne utilisée a été de deux grammes. La durée de la cure a varié selon les malades de douze à vingt jours et n'a pas été renouvelée.

- Exception faite d'une malade, toutes celles qu'il nous a été possible de revoir entre 18 et 24 mois après cette cure unique étaient indemnes d'accidents cliniques et sérologiques. Ce cas pose d'ailleurs le problème des réinfections, toujours très difficile à résoudre.

- La Chloromycétine, l'Auréomycine sont également

susceptibles d'avoir la même action, ainsi que, semble-t-il, la Carbomycine et l'Erythromycine.

- Qu'il s'agisse de la Terramycine ou des autres antibiotiques cités, le recul actuel, et le petit nombre d'observations sont encore beaucoup trop insuffisants pour conclure de façon définitive.

- La Streptomycine est par contre inopérante aux doses habituellement utilisées.

Vu, le Doyen

L. BINET

Vu, le Président de Thèse

R. DEGOS

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. SARRAILH.

- B I B L I O G R A P H I E -

- INTRODUCTION -

- GOUGEROT H. Evolution de la Syphilithérapie grâce à la Pénicilline - Les 3 tendances dans le Traitement de la Syphilis récente - Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine (1er Décembre) 1953 - pp 593-96.
- WILE U.J. Cutaneous Medecine in the Medical Curriculum - Arch. Derm. & Syph. 64 : 119 - 125 (Août) 1951.
- RENTCHNICK P. Les accidents provoqués par les antibiotiques - Thèse Genève 1954 - Importante Bibliographie.
- P.LEPINE in J.DUMAS - Bactériologie Médicale (p. 824).
- MOORE J.E. Penicillin in Syphilis - C. Thomas Publisher - 1946 - Bibliographie complète jusqu'à cette date.
- GASTINEL & COLLART in T.P.I. Test - Colloques de Marseille (1953) pp 25-63 - Importante bibliographie en ce qui concerne la syphilis expérimentale.

- STREPTOMYCINE -

I - Streptomycine et travaux de laboratoire.-

- DUNHAM W.B. & RAKE G. The Activity of Streptomycin in experimental Syphilis - Science 103 : 365, 1946.
- JOHNSON & ADCOCK Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1946 : 62 p 109.
- KOLMER, RULE & PAUL Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1946 : 63 p 242.
- FISKEN R.A. & GRUHZIT O.M. The effect of Streptomycin on experimental Syphilis infection of Rabbits - Am. J. Syph. G & VD 1946 : 30 pp 581
- DROUHET E. Activité thérapeutique de la Streptomycine dans l'infection de la souris par le tréponème pâle - Comptes-rendus Soc. Biol. 141 : 1016, (1947).
- LEVADITI C. La Streptomycine et ses applications thérapeutiques - Presses Universitaires PARIS 1948.
- STERZI G. Azione curativa della Streptomycina nella Sifilide sperimentale del topolino bianco - Giorn. Ital. Dermatol. Sifilol. (1950) : 91, 3 p 262.
- TURNER TH. SCHAEFFER K. The comparative effect of various antibiotics in experimental Syphilis - Am. J. of Syph. G & VD 38 : 2 pp 81-91 (Mars) 1954.
- BOREL L.J. & DAGUET Hôpital St-Lazare - Travail en cours Communication orale.

2 - Streptomycine et tréponématoses tropicales.-

- GUIMARAES F.N. Curative action of Chloramphenicol and Dihydrostreptomycin in framboesia tropica (yaws) - J.A.M.A. vol 147 N° 3 p 273 (Sept) 1951.

3 - Streptomycine et syphilis : articles d'intérêt général.-

- VEDRINE Le traitement de la Blennorragie masculine par la Streptomycine - Thèse, Lyon 1952 - p 32.
- THIERS Intérêt de la Streptomycine dans le traitement de la Gonococcie - Proph. anti-vener. Dec. 1949 pp 144-145.
- VAISMAN Doit-on traiter la blennorragie par la Streptomycine ou par la Pénicilline ? - Proph. anti-vener. Dec. 1949 pp 724-728.
- Voeux du 4eme Congrès de la Blennorragie - Proph. anti-vener. Dec. 1949.
- FLANDIN, VIALA & NAHON Traitement de la Blennorragie aiguë chez l'homme par la Dihydrostreptomycine - Bull. Mem. Soc. Méd. Hop. Paris 1951 I-2 p 42.
- ZORN & MICHOT Séance Soc. Dermato. du 20-3-50 - Strasbourg médical 2 : 667 - 1951.
- PALAZZOLI & DELAVILLE Traitement de la Blennorragie par la Streptomycine - Presse Médicale 6-I-1951 p 7.
- NAHON & VIALA Traitement de la Blennorragie aiguë chez l'homme par la Dihydrostreptomycine - Presse Médicale 27-I-51 pp 104.
- GATE J. Traitement de la chancrelle et de ses complications par la Didromycine à faible dose - Soc. Fse. Dermato. & Syph. 22-2-52 Lyon Médical, 50 pp 377/379.
- GATE J. Un cas de syphilis décapitée - Soc. Fse Derm. & Syph. Lyon 27-2-53 ; Lyon Médical (1953) 23 p 439.
- DEGOS R. Le traitement actuel de la Syphilis récente - Rev. du Prat. IV - 28 pp 2035 (Nov) 1953.
- BASSET A. Traitement des urétrites chez l'homme - L'Hôpital 1952 610 p 175.

- PERIN L. Les antibiotiques récents dans le traitement des maladies cutanées et vénériennes - Soc. Med. Xe Ar. 3-3-52 in Bull. des Med. de PARIS (1952) 5 pp 34-35.
- PULASKI Am. J. Surgery 73. 347-354 (Mars) 1947
- MOORE The Lancet (II-6-49)
- ROBINSON H.M. Jr The treatment of granuloma inguinale and gonorrhea - A.M.A. Arch. of Derm. & Syph. 64 : 284 - 293 (Sept) 1951.
- BABINI G. Penicilline et Streptomycine dans le traitement de la Blennorragie - Minerva Medica (1952) I, 47 pp 1271-72

4 - Streptomycine et Syphilis : faits cliniques d'intérêt expérimental.

- HERREL W.E. & NICHOLS D.R. The clinical use of Streptomycin - A study of forty-five cases - Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 20 : 449, 1945.
- CHINN D., PUTNAM, ROSS, TAGGART & Coll. The treatment of gonorrhea with Streptomycin - Am. J. Syph. G & VD Mars 1947.
- WILCOX R.R. La Streptomycine dans la blennorragie et son action sur les lésions syphilitiques à l'ultra-microscope - Brit. Med. Jour. (Dec) 1948 p 1015 & : The Lancet 1950 - I - pp 396.
- TAGGART & Coll. Le traitement de la Blennorragie par la Streptomycine - Am. J. of Syph. G & VD 33 : 1949 pp 177.
- MEZZACHA G. & CALETTI G. in Rass. Medica (Octobre) 1949.
- NAZZARO P. & TOSTI A. in Congr. Soc. It. Derm. & Sif. di Taormina (1949).
- PUTKONEN T. & ROUHUNKOSKI S. (Helsinki) La Dihydrostreptomycine dans la Blennorragie - Acta Dermatovenereologica 31 pp 391 (1951)
- GOKHALE B.B. & RANADE S.N. Streptomycin in Syphilis - Indian Med. Gaz. 85 : 253 (1950)

TAPIE, GADRAT, MONIER

Action spectaculaire de la Streptomycine administrée par voie rachidienne et intra-musculaire dans une méningite syphilitique comateuse prise pour une méningite tuberculeuse - Soc. Dermato. 10-3-49, Bulletin 1949, 2 p 138-140.

GERSTENBERG G.

Vergleichende über die Wirksamkeit verschiedener Medikamente auf das Treponema pallidum bei manifester Frühues - Dermat. Wochenschrift 124 : 913-917 (1951).

CHAVERIAT

Traitement de la chancrelle et de ses complications par de petites doses de Didromycine - Lyon Med. 187 : 377 (1952).

LAPLACE Q.

La Streptomycinothérapie dans la tuberculose humaine et son action sur des maladies associées - El Dia Medico (Buenos-Aires) 1951 58 : pp 2580-2588.

PERIN L. & CARTEAUD J.P.

Syphilis primo-secondaire chez un tuberculeux traité par la Streptomycine - Bull. Soc. Fse Derm. & Syph. 60 : I pp 25-27 (Janvier) 1953.

AUREOMYCINE

I - Auréomycine et travaux de laboratoire :

A - TESTS IN VITRO.-

NELSON R.

Travaux inédits cités par WIGGALL.

B - SYPHILIS EXPERIMENTALE.-

WIGGALL R.H., ZHEUTLIN E.R.
 & Coll.

Studies on effect of Aureomycin on
Treponema Pallidum - Am. J. Syph.
G & VD (1949) 33 : 5 pp 416-423

ibidem

Current progress of the Study of
V. Diseases - 1949 pp 138-145.

TURNER TH & SCHAEFFER X.

The comparative effect of various antibiotics in experimental Syphilis - Am. J. Syph. G & VD (1954)
38 : 2 pp 81.

LEVADITI C. & VAISMAN A.

L'auréomycine, médication nouvelle
anti-syphilitique - Pr. Med. (1950)
58, 20 p 33-34.

2 - Auréomycine et Tréponématoses tropicales :

MAZZOTTI L. & OLARTE J.

Action of Aureomycin in Pinta -
Rev. Inst. Salub. y enferm. trop.
IO : 219 (1949).

AMPOFO O. & FINDLAY G.M.

Aureomycin in the treatment of yaws
and Tropical ulcer in Africa -
Nature (1950) 165, 4193, p 398-99

HILL K.R.

Tratiamenton del pian con antibio-
tics distintos de la penicilina -
Bil. of Panam. (Washington) 35 : 2
(Août) 1953.

3 - Auréomycine et Syphilis :

A - REVUES GENERALES.-

VAN LIERDE L.

L'auréomycine et ses premiers essais
d'application dans la syphilis -
Ars Medici (1949) 4, II p 935/8

WILLCOX R.

Syphilis récente, quelques progrès modernes dans son traitement par les antibiotiques - South African Med. t 23 N° 52 (1949) pp 1040-43 in Ann. Dermatol. Syphil. (1950) 10, 5 p 604.

N.

L'auréomycine et la syphilis - British M.J. (1949) 6436 p 1103.

WILLCOX R.R.

L'auréomycine dans le traitement de la syphilis - British M.J. (1950) 4665 p 127.

RALLO A.

L'auréomycine dans le traitement de la syphilis - Riforma Medica (1950) 17 pp 475/76.

N.

L'auréomycine dans la Syphilis - El Peru Med. (1950) 5 p 4.

BELLANGER G.J.

L'auréomycine en Vénérologie - Thèse Paris 1952 (450) dact.

DEGOS R.

Le traitement actuel de la Syphilis récente - Rev. du Prat. III : 28 (1953) pp 2032.

ROMANSKY M.J.

Antibiotics Annual 1953-54.

B - FAITS CLINIQUES.-

KIERLAND R.R., W.E. HERRELL
& P.A. O'LEARY

Aureomycin : its oral administration and effect on Treponema Pallidum in Man - Current Progress in the Study of Venereal Diseases (1949) p 135/8

O'LEARY P.A.

Treatment of Syphilis by oral use of Aureomycin - Oklahoma State Med. Ass. J. (1949) 42 p 315.

KIERLAND R.R. W.E. HERRELL
& P.A. O'LEARY

Treatment of Syphilis with Aureomycin administred by mouth - Arch. of Derm & Syph; (1950) 61, 2 pp 185/95.

IRGANG S. & ALEXANDER E.R.

Treatment of early Syphilis with Aureomycin - Harlem Hosp. Bull. I : 91 (Dec) 1948.

IRGANG S. & ALEXANDER E.R.

Treatment of early Syphilis with Aureomycin: Report based on a study of 68 cases - Harlem Hosp. Bull. 4 : 58-68 (Sept) 1951

- WILLCOX R.R. Aureomycin : a new treatment for Syphilis ? - British M.J. (1949) 4636 p 1076/77.
- MOORE J.E. Recent advances in the Study of Venereal Diseases - Brit. J. of Vener. Dis. (1949) 25 4 p 169/178.
- CHEN C.H., R.B. DIENST & R.B. GREEBLATT Ambulatory treatment of Syphilis with Aureomycin - J.M.A. Georgia 39 : 237-38 (Juin 1950) in Jl. Vener. Dis. Information (1950) 31, 10, p 270.
- RODRIGUEZ J., PLOTKE F. WEINSTEIN S & HARRIS W. L'auréomycine dans la Syphilis précoce - Arch. of Derm. & Syph. (1951) 63, 4 p 433/39
- RODRIGUEZ J., PLOTKE F. WEINSTEIN S. & HARRIS W. Aureomycin and its effect in early stages of Syphilis - A preliminary report - J.A.M.A. (1949) 141, 11, p 771/772
- RODRIGUEZ J., WEINSTEIN S. & G.E. PAKHURST Aureomycin and its effect in early Syphilis - Arch. of Derm. & Syph. (1952) 66 I p 59.
- OLANSKY S., R.B. HOGAN, S.R. TAGGART, G.S. LANDMANN & Coll. Treatment of Syphilis with Aureomycin Am. J. Syph. G. & VD (1950) 34, 5 p 436/42.
- ROBINSON H.M. & H.M. ROBINSON Antibiotics in early Syphilis and in Syphilis complicated by Pregnancy - J.A.M.A. Arch. Derm. & Syph. (1951) 63, 6 pp 687/701.
- ibidem Am. J. Syph. G & VD 37 : 3 pp 243-246 (Mai) 1953.
- CHARPY J., CALAS E. & ARRIGHI Syphilis secondaire et Auréomycine - Sud. Med. 82 : 280 (Mai) 1950.
- R. SOUVESTRE A propos du diagnostic de la syphilis congénitale chez le nourrisson dakarois - Thèse Bordeaux 1953, 133 p.
- PERIN L., DUCOURTIOUX M. & J.F. VIEU Résultats éloignés du traitement de la syphilis primo-secondaire par l'Auréomycine ou la Tifomycine "per os" - Soc. Derm. & Syphil. II-2-54 in Bulletin Dermato 1954 : I pp 37-41

- CHLOROMYCETINE -

I - Chloromycétine et Travaux de laboratoire.-

A - TESTS IN VITRO.-

NELSON

Communication personnelle à ROBINSON
Citée in : Am. J. Syph. 1950 p 273

P. DUREL, A. SAUSSE, P. COLLART Test d'immobilisation des tréponèmes
V. ROIRON, L. J. BOREL, (Analyse générale de la méthode -
MARIEN & J. RAYROUX. Reproduction en France) - La Proph.
antivénérienne 23 : 2 pp 74 (Fev)
1951.

ROBINSON R.C., FOX L.M.
& DUVAL R.C.

Effect of Chloramphenicol in early
Syphilis - Am. J. Syph. G & VD 33
: 509 (Nov. 1949).

B - SYPHILIS EXPERIMENTALE.-

SMITH & Coll.

J. Bact. 1948 t 55 p 525

GRUHZIT O.M. & FISKEN R.A.

Chloramphenicol in Experimental Syphilis of Rabbits -

Citée dans : I. Clin. Invest. 28
(1949) p 953

Am. J. Syph. G & VD 34
: 338 (1950)

Et : Symposium sur les Maladies
Vénériennes: Federal Security Agency - Washington 27-28 Avril 1950

VAISMAN A.

L'action du Chloramphenicol dans la
Syphilis expérimentale du lapin -
Rassegna Derm. e di Sifil. (1953)
5, 3 in Gior. Ital. Derm. et Sifil.
(1953) 95, I p 64.

TURNER TH SCHAEFFER K.

The comparative effect of various
antibiotics in Experimental Syphilis - Am. J. of Syph. G & VD 38 :
2 p 81 (Mars) 1954.

ROSS S. BURKE F.G. & Coll.

Placental Transmission of Chloramphenicol - J.A.M.A. 142 : 1361
(Avril) 1950.

- Chloromycétine et Tréponématoses exotiques.-

- F.N. GUIMARAES Curative action of Chloramphenicol and Dihydrostreptomycin in Framboesia Tropica - J.A.M.A. vol. 147 N° 3 p 273 (15 Sept. 51).
- E.H. PAYNE & Coll. Chloromycetin as a treatment for yaws and tropical ulcer - Antibiotics & Chemotherapy Avril 1951, Vol. I N° I p 88.
- R.E. ROCK Yaws on Guam. Treatment and environmental considerations - Am. J. of Tropical Medicine & Hygiene - N° I, vol. 2 p 74 (Janv. 53).
- REIN, KITCHEN, MARQUEZ VARELA Repository Penicillintherapy of Pinta in the Mexican Peasant - J. Invest. Dermat. 18 : 137-145 (Fev) 1952.

- Chloromycétine et Syphilis - Revues générales.-

- GRUNENTHAL ANTIBIOTIK- Nov. 51 - Traitement de la Syphilis
BERICHT par les antibiotiques.
- N. The anti-treponemal effect of Chloramphenicol (J.A.M.A. vol. 142 N° 6 p 422 (II-2-50)).
- WILLCOX R. Syphilis récente : quelques progrès modernes dans son traitement par les antibiotiques - South African Med. J. 23 : (1949) pp 1040-43
- N. Medical Times (1953) p 835.
- SUREAU B. Considérations générales sur les antibiotiques - La Clinique 1952, 455-56 pp 278.
- DEGOS R. Le traitement actuel de la syphilis récente - Rev. du Prat. 3 : 28 (Nov) 1953 p 2035.

- Faits cliniques.-

- SMADEL J.E., BAILEY C.A. Preliminary report on the use of
& MANKIKAR D.S. Chloramphenicol in the treatment of acute gonorrhoea urethritis - J. Clin. Investig. 28 : 964 (Sept) 1949

- ROBINSON R.C., FOX L.M.
& DUVAL R.C. Effect of Chloramphenicol in early Syphilis - Am. J. Syph. G & VD 33 : 509 (Nov) 1949.
- ROBINSON H.M. & ROBINSON H.M. Jr Studies on Chloromycetin in early Syphilis and Gonorrhea - South M.J. 42 : 988 (Nov) 1949.
- ROBINSON H.M. & ROBINSON H.M. Antibiotics in early Syphilis and in Syphilis complicated by Pregnancy - A.M.A. Arch. of Derm. & Syph. 63 Juin 51, p 687.
- ROBINSON H.M. & ROBINSON H.M. Broad spectrum Antibiotic therapy of early Syphilis - post treatment survey - Am. J. of Syph. G & VD 37 : 3 pp 243-246 (Mai) 1953.
- ROBINSON & WELLS Chloramphenicol in Treatment of Venereal Diseases - Am. J. Syph. G & VD Mai 52 p 264.
- OLANSKY S. ROMANSKY M.J.
TAGGART S.R. & ROBIN E.D. The anti-treponemal effect of oral Chloromycetin in 32 cases of early syphilis in Man - A preliminary report - Science 110 : 639 (Dec) 1949
- ROMANSKY M.J. OLANSKY S.
& Coll. Chloromycetin in the treatment of various types of Syphilis - A preliminary follow-up - Am. J. Gonorr. G & VD 35 : 234 (1951).
- TAGGART S.R., ROMANSKY M.J.
LANDMANN G.S. Treatment of Syphilis with Aureomycin & Chloromycetin - Am. J. Syph. G & VD 36 : 174, 1952.
- OLANSKY S. HARB F.W. & Coll. Intramuscular Chloromycetin in the treatment of Venereal Diseases - Am. J. Syph. Gon. & VD 37 ; 3 (Mai) 1953
- ROMANSKY M.J. The use of antibiotics other than Penicillin in the Treatment of Syphilis - in Antibiotics Annual 1953-54
- PERIN L. VIEU J.F. & BLEZ F. Syphilis primo-secondaires et gonococcies traitées par l'Auréomycine et la Tifomycine per os. Soc. Fse Derm. & Syphil. Séance du II-12-52 (Bulletin de la Société).
- idem Résultats éloignés du traitement de la syphilis primo-secondaire par l'Auréomycine ou la Tifomycine - idem - Séance du II-2-54 (Bulletin de la Société).

- TERRAMYCINE -

I - TESTS IN VITRO.-

VANDEPUTTE J.

Influence de la Bacitracine. Terramycine et tyrothricine sur la mobilité et la croissance de quelques tréponèmes. - Rev. Belge Path. Exp. 1950

2 - BORRELIOSSES ANIMALES.-

HEILMAN

Proc. Staff, Mayo Clinic. 23 : 569

HOBBY

Antimicrobial action of Terramycin in vitro and in vivo - Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 73 : 503-511 (1950).

BERKS & GOODWIN L.B.

Terramycin and Spirochaeta duttoni infections - Nature 167 : 447 (1951).

CARMINATI G.H. & ERCOLI

Azione immediata e curativa di alcuni Antibiotici nell' infezione sperimentale con spirochete della febbre ricorrente - Bull. Instituto Sieroterapi Milano 30 : 97-104 (1951).

SCHUHARDT

Treatment of Relapsing fever - Annals N.Y. Acad. Sciences 1952, p 1212

3 - SYPHILIS EXPERIMENTALE.-

LEVADITI C & VAISMAN A.

La terramycine, nouvelle médication anti-syphilitique - Presse Med. 59 : 41 pp 849-850 (1951).

id : Antibiotics & Chemotherapy : 1/7 pp 425 (1951).

Effets thérapeutiques de l'association Terramycine-Bismuth dans la syphilis expérimentale du lapin - Presse Med. 60 : 53 p 1123 (1952).

BESSEMANS A. & VANDEPUTTE

Influence de la Terramycine sur la Syphilis expérimentale du lapin - Arch. Belges Dermat. et Syph. 7 : 121, 1951.

KOLMER J.A.

Terramycin hydrochloride alone and with Mpharsen and Bismuth in treatment of experimental Syphilis of Rabbits - Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. (1952).

TURNER TH & SCHAEFFER F.

The comparative effect of various antibiotics in experimental syphilis - Am. J. Syph. G & VD 38 : 2 pp 81-91 (Mars) 1954.

4 - TREPONEMATOSES TROPICALES.-

GUIMARAES F.N. &
TRAVASSOS J.

Acao da Terramicina na Bouba - O. Hospital Rio de Janeiro 38 : 295-299 (Août) 1950.

AMPOFO O. & FINDLAY G.M.

Terramycin in the Treatment of Yaws and Tropical ulcer - Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene - Vol. 45 N° 2 Oct. 51.

BAUSSAY J.

Observations sur le traitement du Pian par la Terramycine - Soc. de Path. exotique, 12 Dec. 1951 in Presse Med. 60, N° 29 p630 (26-4-52).

HILL K.R.

The Modern Treatment of Framboesia (Yaws) - West Indian M.J. I : 81-92 (Sept) 1951.

ELMER H., LOUGHLIN, AURELE
JOSEPH, DUVALIER FR
& R.HODELIN

Le traitement du Pian par la Terramycine pure - Gaz. Med. de France I.X.52 - pp 1075-77

- idem -

Antibiotics & Chemotherapy - 1954 - N° 2 (pp 155-164).

MONNEROT DUMAINE

Tréponématoses exotiques - Presse Med. 1953 : 61, 17, pp 351-52.

5 - REVUES GENERALES.-

WILLCOX R.R.

Terramycin and Venereology - Practitioner 167 : 636-640 (Dec) 1951.

GRAS H.

Un nouvel antibiotique : la Terramycine - Supp. Paris Med. (1950) 5 p 137/39

CORDIER J.

La Bacitracine et la Terramycine - J1 Médecine (1951) 122, 1 p 1/3

- OSMOND T.E. Traitement de la Blennorragie - British M.J. (1952) 4763 p 863/65
- N. Traitement de la syphilis - Medic. Times 1953 : 81, 12 pp 835/46
- DEGOS R. Traitement actuel de la Syphilis récente - Revue du Prat. III : 28 pp 2033 (Nov 1953).
- ROMANSKY M.J. Antibiotics Annual 1953-54.

SYPHILIS RECENTE HUMAINE.-

- HENDRICKS F.D. GREAVES Terramycin in the Treatment of Venereal Diseases - J.A.M.A. 1950 143-I p 4/5
OLANSKY, TAGGART & Coll.
- SCHOCH A.G. & ALEXANDER L.J Ann. New-York Acad. Sc 53 : 459 (Sept) 1950.
- WILLCOX R. Traitement de la Blennorragie par la Terramycine - Brit. Med. J. 1951 p 527-529
- PERDRUP A. Ugeskr. f. Laeger 112 : 1089 (Août) 1950
- ROBINSON H.M. & ROBINSON Antibiotics in early Syphilis and in Syphilis complicated by Pregnancy - Arch. Dermat. & Syph. 63 687 (1951)
H.M.
- mêmes auteurs Terramycin in the Treatment of Syphilis - Am. J. Syph. G & VD 35 : 479 (1951).
- ROBINSON H.M. & ROBINSON Broad-spectrum Antibiotic Therapy of early Syphilis - post treatment survey - Am. J. of Syph. G & VD - Vol. 37 N° 3, pp 243-46, Mai 53.
H.M. Jr
- IRGANG S. & ALEXANDER E.R. Treatment of early Syphilis with Terramycin - Am. J. Syph. & VD 37 : 3 (Mai) 1953.
- DUNLOP E. & ROBINSON R. Treatment of primary Syphilis and of Inguinale granuloma with intravenous Terramycin - Am. J. Syph. G & VD 38 : I pp 24-29 (Janv) 1954.

BLUM P. & CARTEAUD A.J.P.

Essai de traitement de la syphilis
primo-secondaire par la Terramyci-
ne (Note préliminaire) - Bull. Soc.
Fr. Dermat. & Syph. 59 : 5 (1952)
pp 457-460.

- BACITRACINE, TYROTHRICINE & MAGNAMYCINE -

- EAGLE H. & FLEISCHMAN R. Therapeutic activity of Bacitracin in Rabbit Syphilis and its synergistic action with Penicillin - Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 68 : 415 (Juin) 1948.
- MOORE J.E. Les antibiotiques dans le traitement des Maladies vénériennes - Cincinnati J. Med. t 29 - 1948 p 263-70 in Ann. Dermatol. Syph. 1950, 10, 5 p 603-4.
- CORDIER J. La Bacitracine et la Terramycine - J. de Médecine (1951) 122 - I - pp 1-3
- VELU H. Prod. Pharmaceutiques (1951) 6, 7, pp 327-33.
- VANDEPUTTE J. Influence de la Bacitracine, Terramycine et Tyrothricine sur la mobilité et croissance de quelques tréponèmes - Rev. Belge Path. Med. Exp. 1950 - Analysé in Bull. Inst. Pasteur (1953) 51, 2 p 158.
- ROMANSKY Antibiotics Annual 1953-54
- H. WELCH & Coll. Bacterial Spectrum of Erythromycin, Carbomycin, Chloramphenicol, Aureomycin and Terramycin - Antib. & Chemoth. 12 : 2 pp 693 (Dec) 1952.
- WHITAKER J. & PRIGOT A. & Coll. Magnamycin - A new antibiotic - Am. J. Syph. G & VD 37 : 5 pp 466-70 (Sept) 1953.
- TURNER TH & SCHAEFFER K. The comparative effect of various antibiotics in Experimental syphilis - Am. J. Syph. G & VD 38 : 2 pp 81-91 (Mars) 1954.

- ERYTHROMYCINE -

- MAC GUIRE & Coll. Iloticyl, a new antibiotic - Antib. & Chemoth. 12 : 2, 282 (Juin) 1952
- MAC COWEN, M.E. CALLENDER & Coll. The effects of Erythromycin against certain parasitic organisms - Am. J. of Tropical Medicine & Hygiene - N° 2 Vol. 2 Mars 1953 p 212.
- KELLER R. & MORTON H.E. Susceptibilities of Kazan, Nichols and Reiter Strains of Treponema and pleuro-pneumonia-like organisms to the antibiotic Erythromycin - Am. J. Syph. G. & VD 37 : 4 (Juillet) 1953.
- R.A. ORMSBEE Effect of Erythromycin, Thiocymetin and three other Antibiotics on Leptospira Ictero-hemorrhagiae in the Chick Embryo. - Proceed. of the Society for Exper. Biology & Medicine Vol. 83 N° 4 p 815 (Août-Sept. 53)
- CORDIER J. & Coll. Erythromycin - A preliminary report on its use in certain Venereal Diseases - Antibiotic Annuals 1953-54 pp 480-484.
- ROMANSKY M.J. Antibiotic Annuals 1953-54.
- TURNER TH. & SCHAEFFER K. The comparative effect of various antibiotics in experimental Syphilis - Am. J. of Syph. G. & VD 38 : 2 pp 81-91 (Mars) 1954.
- LEE J. & SCHOCH A.G. Erythromycin in Venereal Diseases - Am. J. Syph. G. & VD 38 : 2 pp 92-106 (Mars) 1954.

- COMMENTAIRES -

- DUNHAM W. & RAKE G. The relative activity of partially purified Penicillin and of crystalline Pénicillin G. on Treponema Pallidum - Am. J. Syph. G & VD 29 : 214 (1945).
- DUREL P. & Coll. Réflexions sur la valeur de la sérologie dans le diagnostic et le traitement de la Syphilis - (Bibliographie) - Revue du Praticien III : 28 pp 2017-2030 (Nov) 1953.
- MOZER Revue Médicale de Suisse Romande - N° 6 - Juin 1953.
- MERRELL M. Estimates of Relapse and reinfection rates in early Syphilis treated with Penicillin - Am. J. Syph. 35 : 532-543 (Nov) 1951.
- SCHOCH A.G. Fallacious failure rates in treatment of early syphilis - Arch. Derm. & Syph. 64 : 714-722 (Juin) 1952.
- SCHAEFFER TH. REIN & STERNBERG J.A.M.A. 133 : 1-5 (Janv) 1947.
- SUREAU B. Considérations générales sur les antibiotiques - La Clinique (1952) 455-6 pp 277.
- JUSTIN-BESANCON L. Réactions d'Herxheimer observées au cours de traitement par la pénicilline de syphilitiques méconnus - KLOTZ H.P. & Coll. A paraître in : Semaine des Hôpitaux (Oct) 1954.
- DEGOS R., VISSIAN L. Ann. Dermat. & Syph. (Sept) 1950 & BASSET H. 497-500.
- HOFFMANN E. Über Auffalend Schnelle Wandlung der Krankheitsbilde der Syphilis und ihre Ursachen - Dermat. Wochensch. 123 : 169-173 (1951).

Bibliographie arrêtée en Mars 1954.

- TABLE DES MATIERES -

Introduction	Page	I
Streptomycine	"	9
Auréomycine	"	23
Chloromycétine	"	38
Terramycine	"	57
Bacitracine et Tyrothricine	"	76
Magnamycine (Carbomycine)	"	78
Erythromycine	"	80
Antibiotiques à venir	"	85
Commentaires	"	87
Conclusion	"	101
Bibliographie	"	103

-:-:-:-:-

